UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE PITIE SALPETRIERE

279

Année 1975 N°

T H E S E
pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

p a r

Alain LEBIGOT
né le 12 janvier 1948 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA FONCTION ET DE L'HISTOLOGIE RENALE CHEZ LES SUJETS SOUMIS A UNE EXPOSITION CHRONIQUE AU PLOMB EN MILIEU PROFESSIONNEL

Président de Thèse : Professeur LEGRAIN

E R R A T U M

Page 14 - Ligne 5 - 2° §

Lire :

Mais à partir de 80µg/100 ml, elles peuvent apparaître.

- la plomburie

- la plomburie provoquée par l'EDTA-Ca .....

Page 26 - Ligne 18 - 4° §

Lire :

(il fume sur les lieux.... protecteur), a été ...

Page 76 - Ligne 9 - 2° §

Lire :

LES DONNEES DE L'HISTOLOGIE

Page 85 - Ligne 6 - 2° §

Remplacer :

" Aucun ne présente une atteinte de la fonction rénale ".

p a r :

" Leur fonction rénale n'est jamais atteinte. "

-=-=-=-=-=-=-=-

LES DONNEES DE L'HISTOLOGIE

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE PITIE SALPETRIERE

Année 1975 N°

T H E S E
pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

p a r

Alain LEBIGOT
né le 12 janvier 1948 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA FONCTION ET DE L'HISTOLOGIE RENALE CHEZ LES SUJETS SOUMIS A UNE EXPOSITION CHRONIQUE AU PLOMB EN MILIEU PROFESSIONNEL

Président de Thèse : Professeur LEGRAIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je tiens à remercier ici:

Monsieur le Professeur LEGRAIN qui a bien voulu présider ce travail .

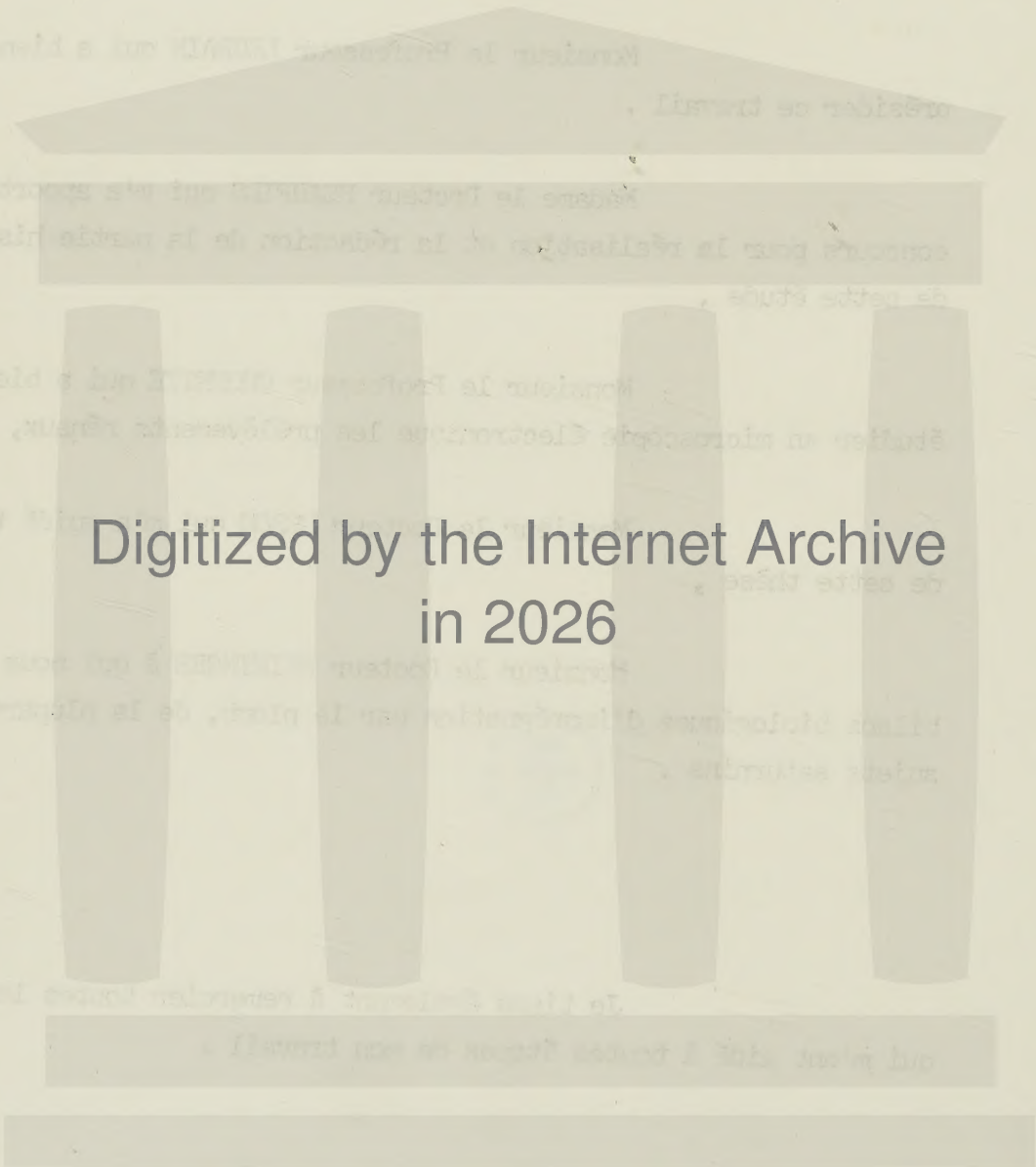
Madame le Docteur BEAUFILS qui m'a apporté son précieu concours pour la réalisation et la rédaction de la partie histologique de cette étude ,

Monsieur le Professeur CHOMETTE qui a bien voulu étudier en microscopie électronique les prélèvements rénaux,

Monsieur le Docteur LEBON qui m'a guidé tout au long de cette thèse ,

Monsieur le Docteur MEININGER à qui nous devons les bilans biologiques d'imprégnation par le plomb, de la plupart de nos sujets saturnins .

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé à toutes étapes de mon travail .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0034

INTRODUCTION

L'atteinte rénale due à l'intoxication saturnine, reste un problème d'actualité devant le développement de l'industrie du plomb et malgré l'efficacité de la surveillance exercée dans le cadre de la médecine du travail.

Le saturnisme professionnel est une réalité historique ; des ossements découverts à Kinishbar (U.S.A.) centre préhistorique de fabricatio de poteries glaçurées au plomb, contiennent du plomb (4).

L'intoxication saturnine a fait l'objet d'une littérature abondante depuis la description clinique, devenue classique, de TANQUEREL des PLANCHES (83) que seuls, quelques signes cliniques sont venus compléter (41, 64).

La néphrite saturnine revêt deux formes :

- une intoxication accidentelle, par apport massif de plomb est responsable d'une néphrite aiguë où domine l'atteinte tubulaire (67).
  Elle est rare en milieu professionnel.
- Une intoxication moins importante mais répétée par le plomb entraîne une néphrite saturnine chronique dont la description a souvent servi de modèle à celle de la néphrite chronique (17). TANQUEREL des PLANCHES (83) en 1839 décrivait dans l'intoxication saturnine chronique une albuminurie, sans toutefois l'imputer au plomb. Dès 1862, avec LANCEREAU (49) et en 1869 avec OLLIVIER (64), la relation entre les deux était admise. En outre, OLLIVIER décrivait une baisse de la densité urinaire.

Dès 1930, Pasteur VALLERY-RADOT la décrivait ainsi (67) :

" ETIOLOGIE " : La néphrite chronique saturnine est la conséquence d'une intoxication légère mais continue. Peintres, typographes, vitriers, fabricants de vernis, de couleurs, de fards, d'accumulateurs électriques sont particulièrement exposés à cette intoxication.

" Cette néphrite s'observe chez les sujets ayant travaillé depuis de nombreuses années dans le plomb. Elle peut aussi se constater chez des sujets jeunes qui n'ont pas été longtemps intoxiqués .

" Le toxique incriminé dans toute néphrite saturnine, est parfois le plomb métallique, plus souvent un sel tel que la céruse, le minium, la litharge, le massicot, les chromates .

" Quant à la voie d'absorption du toxique, c'est presque toujours la voie digestive qui semble en cause . L'absorption par les voies aériennes (Tanquerel des Planches), les muqueuses, la peau, les plaies, est discutée .

" ETUDE CLINIQUE . La néphrite chronique saturnine peut être dépistée au cours d'une des éventualités suivantes :

" Il s'agit d'un sujet travaillant dans le plomb, mais ne présentant aucun symptôme d'intoxication saturnine. En faisant un examen clinique complet,on décèle une lésion rénale .

" Ou bien on est amené à examiner un malade qui présente de multiples signes d'intoxication saturnine chronique: anémie, amaigrissement liséré de Burton, parotidite, petit foie. C'est l'examen systématique de tous les organes qui révèle la néphrite .

" Enfin, dans un troisième groupe de faits, la néphrite n'est plus latente, le malade se plaint de symptômes qui permettent immédiatement d'aiguiller les recherches cliniques vers un trouble fonctionnel du rein . Ces symptômes sont de petits signes d'hypertension, tels que céphalées tenaces, sensation de doigt mort, troubles visuels, bourdonnements d'oreilles, vertiges, crampes, épistaxis .

" Dans la majorité des cas, on constate une tension artérielle élevée . L'hypertension porte sur la maxima et sur la minima. A l'hypertension s'ajoute, dans la plupart des cas, la sclérose artérielle (....).

" Le coeur, semble quelquefois hypertrophié (....).

" Parmi les troubles urinaires, un signe presque constant et de grande valeur est la polyurie. C'est une polyurie abondant, qui peut atteindre 2 ou 3 litres et au-delà. Les urines émises sont claires, sans sédiment . La pollakiurie est également de règles, elle est surtout nocturne et il y a, en général, inversion du rapport nycthéméral .

" L'albuminurie manque souvent. Dans d'autres cas il existe un léger louche . Très rarement on trouve une albuminurie de plus d'un gramme. L'albuminurie est parfois intermittente .

" L'examen cytologique des urines montre quelquefois des cylindres hyalins, rarement des cylindres granuleux. Du plomb a été trouvé dans les urines par MEILLERE. La présence d'hématoporphyrine a été signalée par S. HIRSCHBORN et W. ROBITSCHEK.

" Les épreuves du fonctionnement rénal montrent que l'urée sanguine est normale ou très légèrement élevée; mais la constante d' AMBARD est presque toujours majorée et l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine révèle d'une façon presque constante une diminution d'élimination .

L'élimination de l'eau est perturbée, ainsi que permettent de s'en rendre compte l'épreuve de VAQUEZ et COTTET ou l'épreuve de dilution de VOLHARD. Le dosage quotidien des chlorures urinaires, le malade étant soumis brusquement à un régime déchloruré, ou l'épreuve du rythme en échelons de l'élimination chlorurée (Pasteur Vallery-Radot) font constater souvent une rétention chlorée sèche .

" La néphrite peut être le seul signe de l'intoxication saturnine .

" Elle dure de nombreuses années, pendant lesquelles le malade présente uniquement de l'hypertension artérielle avec quelques légers signes d'insuffisance rénale qui demandent à être dépistés par les

épreuves fonctionnelles. Il est exposé aux grands accidents de l'hypertension, soit accidents de spasmes vasculaires, soit accidents hémorragiques (....).

" A une période plus tardive peuvent apparaître des accidents d'insuffisance ventriculaire gauche (....).

" Quand le malade ne succombe pas à l'asystolie ou à un accident d'hypertension, l'évolution de la néphrite se fait vers l'azotémie . Ce sont les examens du sang qui révèlent une azotémie oscillant entre 0,50g et 1 gramme, souvent pendant plusieurs mois, quelquefois même, d'après nos observations, pendant deux ou trois ans (azotémie initiale ou d'alarme de WIDAL et Pasteur VALLERY-RADOT). Puis l'azotémie atteint un degré plus élevé : 1 à 2 grammes, très souvent sans qu'aucun symptôme fonctionnel ne vienne révéler ce taux d'urée sanguine. Cette azotémie comprise entre 1 et 2 grammes peut durer longtemps: nous relevons dans certaines de nos observations jusqu'à deux années. Puis assez brusquement l'urée sanguine augmente et atteint rapidement un taux très élevé: 2,50g, 3 grammes et même davantage . La mort n'est plus qu'une question de semaines . On observe alors les symptômes de la grande azotémie qui préludent l'issue fatale: anémie, torpeur, anorexie, vomissements, parfois rétinite et péricardite .

" D'après cette description basée sur les cas que nous avons observés la néphrite chronique saturnine est donc une néphrite à forme hypertensive avec, au début, troubles légers de la perméabilité rénale. A mesure que l'affection progresse , ces troubles s'accentuent pour aboutir à la grande azotémie .

" FORMES CLINIQUES: D'autres formes de néphrites chroniques peuvent exister . Elles sont beaucoup moins fréqeuntes .

" Nous avons parfois observé une forme albuminurique, (...) souvent intermittente . Très fréquemment elle s'accompagne d'une constante d' AMBARD élevée et d'une élimination défectueuse de la phénolsulfonephtaléine .

La tension artérielle est normale ou subnormale .

" On a signalé une forme avec hématuries (N.F. OCKERBLAD).

" La forme avec oedème est tout à fait exceptionnelle, d'après nos observations (....).

" Lorsqu'on observe des oedèmes au cours d'une néphrite saturnine, ces oedèmes sont presque toujours dûs à l'insuffisance cardiaque secondaire à l'hypertension; ce ne sont pas des oedèmes rénaux par rétention hydro-chlorurée-sodique .

" TROUBLES RENAUX AU COURS DES ACCIDENTS AIGUS DU SATURNISME CHRONIQUE: Un élément rénal est souvent observé au cours des accidents aigus du saturnisme chronique . C'est ainsi que la colique de plomb s'accompagne presque toujours d'un syndrome urinaire dont les éléments sont, d'après Marcel PINARD, les suivants: diminution précoce considérable du volume des urines qui se réduit à un demi-litre; diminution de l'élimination de l'urée et des chlorures. Il existe, par ailleurs, une tension artérielle élevée (....).

(....) ACHARD et LEBLANC, MOSNY et JAVAL ont constaté , chez des saturnins sans néphrite apparente, au cours des coliques de plomb, une élévation de l'urée sanguine, généralement entre 0,50g et 1 gramme, mais qui peut aller presque jusqu'à 2 grammes. Cette azotémie de la colique de plomb disparaît après la cessation de la crise (....).

" Lorsque l'accès douloureux de la colique de plomb est terminé, une véritable crise urinaire se produit: polyurie avec élimination massive d'urée et de chlorures .

" ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Les caractères anatomiques de la néphrite chronique saturnine sont ceux d'une néphrite atrophique lente: c'est le petit rein scléreux, la néphrite interstitielle banale (....).

" A la coupe, l'atrophie porte principalement sur la couche corticale qui peut être extrêmement réduite, tandis que les colonnes de BERTIN sont toujours relativement moins diminuées - (MENETRIER). Les artères sont béantes, leur paroi est très épaissie .

" LESIONS HISTOLOGIQUES: L'examen microscopique montre une sclérose interstitielle diffuse prédominant sur la corticale .

" Sous la capsule épaissie, on trouve une substance corticale atrophiée, parcourue par du tissu fibreux. Les glomérules sont, pour la plupart, transformés en petits blocs fibreux ou hyalins. Les vaisseaux sont tantôt atteints d'artérite, tantôt presqu'intacts, et il n'y a aucune proportion entre la lésion d'une artériole et celle du glomérule qui lui correspond. GAYLER donne les lésions de la tunique moyenne de l'artère comme un signe propre à la néphrite saturnine. Les tubuli sont atrophiés, limités par une membrane épaissie et hyaline, leurs cellules sont aplaties .

" Les lésions vont en diminuant vers la médullaire; en certains points toutefois, le tissu fibreux pénètre en coin à l'intérieur du parenchyme rénal ".

Mais les manifestations cliniques classiques du saturnisme sont devenues rares, et la grande néphropathie chronique exceptionnelle . Le mérite revient au dépistage précoce de l'intoxication saturnine en milieu professionnel, aux mesures de prévention sur les lieux de travail et à l'interdiction de l'emploi des peintures au plomb.

Ce dépistage repose sur une recherche permanente des stigmates biologiques du saturnisme et sur une étude plus fine de la fonction rénale, qui est assez fréquemment perturbée (3,55,71,74,75,76,86).

L'étude des clearances a beaucoup contribué à la connaissance du rein saturnin .

- La fonction de filtration est classiquement altérée avec dissociation entre :
  - la clearance de la créatinine conservée ,
  - et la baisse de la clearance de l'urée (3,74).

RICHET est d'ailleurs revenu dans une nouvelle étude sur cette dissociation, et ne l'a pas confirmée (75,76).

D'autres auteurs n'accordent pas la même valeur à ces phénomènes (55,71,86).

Longtemps considérée comme une néphropathie à prédominance tubulaire avec amino-acidurie, glycosurie et diabète phosphaté, la néphropathie saturnine chronique est actuellement rarement associée à une atteinte tubulaire (75).

Toutefois, l'hyperuricémie du saturnin est en règle rapportée à un défaut d'excrétion tubulaire (74,75) .

L'absence de protéinurie et le caractère normal du sédiment, ont été depuis longtemps reconnus (3,74,75,76).

L'histologie rénale complète les données de la biologie. Les modifications sont, au début de l'évolution, bien éloignées du " petit rein contracté " comme le décrivait CHARCOT et GOMBAULT (17).

L'atteinte prédomine au niveau tubulaire :

- la microscopie optique montre des inclusions nucléaires acides localisées dans les cellules des tubes contournés proximaux (11,18,27,32,35,78) ou dans les tubes contournés distaux et proximaux (13).

- La microscopie électronique précise leur structure: elles sont denses et fibrillaires au début; elles deviennent secondairement plus grosses et granulaires quand l'intoxication persiste (13). Ces constatations sont confirmées expérimentalement (11,18,35). Les inclusions disparaissent dans les intoxications prolongées (22,38,72).

Elles sont considérées comme spécifiques de l'intoxication saturnine. Elles sont constituées de protéines d'origine nucléaire et de plomb (18,36).

A côté des inclusions nucléaires spécifiques, on retrouve:

- des inclusions cytoplasmiques de fer dans les cellules tubulaires,
- des lésions des organelles cytoplasmiques à type de :
  - gonflement du réticulum endoplasmique, de l'appareil de GOLGI,
  - gonflement des mitochondries qui perdent leurs crêtes (11,27,32,36,76).

Expérimentalement ces lésions apparaissent secondairement aux inclusions nucléaires (18,35).

- des plicatures de la basale (5).
- la disparition de la bordure en brosse (3,11,27,32,76).

Elles ne sont pas nécessairement associées aux inclusions intranucléaires bien que essentiellement situées au niveau des tubes contournés proximaux.

Outre ces lésions, il existe des altérations non spécifiques :

- fibrose interstitielle et péritubulaire ,
- atteinte glomérulaire souvent discrète (67,75).

- atteinte vasculaire (5,32,77) faite de dépôts hyalins sous-endothéliaux, accompagnant, au niveau des artérioles, une fibrose de la média et une fragmentation de la limitante interne. Ces lésions sont souvent considérées comme secondaires à l'atteinte tubulo-interstitielle .

L'évolution infraclinique de cette néphropathie, peut être émaillée d'accidents aigus : les épisodes de coliques saturnines, pendant lesquels, les fonctions rénales glomérulaires et tubulaires sont très perturbées . Les modifications de la circulation intrarénale y jouent un grand rôle (53,54,72). Plusieurs études ont montré la présence de réactions vasomotrices au cours des intoxications saturnines (29,54,71,72). Le rôle d'un hyperaldostéronisme est même évoqué (30).

Ces modifications de la fonction et de l'histologie rénales au cours du saturnisme chronique, passent par trois phases (22,38). Leur durée est en relation avec l'intensité de l'intoxication :

- la première phase est brève: quelques mois; la fonction rénale est conservée, la plomburie est élevée . Les cellules tubulaires contiennent des inclusions nucléaires .

- la deuxième phase est plus longue: quelques années . La fonction rénale s'altère (baisse de la filtration glomérulaire) et la plomburie diminue. Le rein ne forme plus d'inclusions nucléaires .

La fibrose interstitielle se développe .

- la troisième phase correspond à un stade évolué, irréversible avec insuffisance rénale franche au cours duquel les néoformations rénales pourraient se développer (38,50).

Le rôle du rein dans la détoxification du plomb explique en partie cette évolution .

En présence du toxique, le rein stocke une partie du plomb, qu'il n'excrète pas; cette accumulation s'accompagne d'une augmentation du poids de l'organe (36). Le plomb, pendant son transit cellulaire, est complexé dans le noyau des cellules tubulaires par des protéines (14,36, 38). Il n'est alors plus diffusible et en participe plus au blocage des fonctions enzymatiques . Les inclusions nucléaires, dont la formation est la première manifestation cellulaire de l'intoxication saturnine, est donc un moyen de détoxification du plomb (37).

Si l'inclusion nucléaire paraît être, au début un procédé visant à sauvegarder l'activité enzymatique cellulaire et notamment mitochondriale, des études portant sur des intoxications subaiguës (11,32, 35,13), ont montré, que la poursuite de l'intoxication saturnine entraîne une augmentation du volume de l'inclusion nucléaire, et une augmentation du volume du noyau .

Finalement, l'inclusion nucléaire emplit tout le noyau, ne laissant autour d'elle qu'une mince bande de chromatine solide; les cellules qui contiennent de tels noyaux sont nécrotiques (13).

Le caractère subaigu de l'intoxication explique peut être à lui seul, ces manifestations .

Notre étude porte sur douze cas de saturnisme professionnel d'ancienneté très variable .

Ils ont été choisi, pour 10 d'entre eux, en raison d'une urée sanguine élevée témoin classique d'une atteinte de la fonction rénale au cours du saturnisme . (Nous en discuterons d'ailleurs la valeur). C'est d'autre part, l'une des manifestations prises en charge au titre des maladies professionnelles, par le premier tableau du régime général .

Sans vouloir contester la réalité de la néphrotoxicité du plomb et la légitimité de son indemnisation, nous avons voulu savoir si cette urée sanguine plus ou moins élevée est le reflet d'une atteinte rénale, ou relève de facteurs extra -rénaux.

Pour cela, nous avons réalisé une étude de la fonction rénale couplée à une étude histologique des reins de ces sujets; nous en avons comparé les résultats, aux données des antécédents et de la clinique .

Les deux autres sujets ont subi le même bilan. L'un est porteur d'une hypertension sévère, et l'autre d'une goutte . Ils ont été joints à l'étude car tous deux professionnellement exposé au plomb, dans des conditions de travail différentes, toutefois.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Depuis trois ans nous avons réuni dans le service du Professeur LEGRAIN à l' Hôpital de la Pitié, douze observations cliniques de sujets professionnellement exposés au plomb. L'intoxication est certaine, en raison des manifestations cliniques ou biologiques constatées chez tous ces patients . Pendant leur hospitalisation qui n'a jamais été motivée par une manifestation aiguë de saturnisme, ils ont fait l'objet d'une étude systématique de la fonction rénale .

LES PATIENTS SUPPORTS DE NOTRE ETUDE

Dix sujets sont suivis par le Docteur MEININGER, médecin du travail à la société minière et métallurgique de Penarroya .

Ils travaillent dans une usine de seconde fusion du plomb, récupéré par cassage de vieilles batteries d'accumulateurs au plomb. Ils sont suspects d'atteinte fonctionnelle rénale, essentiellement sur la présence d'une urée sanguine à la limite supérieure de la normale .

Les deux sujets restants sont : récupérateur et casseur de ferrailles (cas 4) et serrurier (cas 6). Ils sont adressés: le premier par le service du Docteur J.A. LIEVRE pour bilan d'une hypertention sévère, le second, par le service d'urologie du Docteur MOULONGUET, pour bilan d'une goutte .

METHODES ET NORMES

Pendant son hospitalisation, toujours très brève (3 à 5 jours) chaque sujet a subi un triple bilan .

- Un bilan clinique à la recherche de toute manifestation saturnine.

a) dans les antécédents
- liséré de Burton
- épisodes de constipation , de colique
- myalgies
- atteinte radiculaire
- goutte
- hypertension et ses complications
- traitement par chélateur
- signes biologiques .

b) lors de son séjour dans le service :
- les mêmes manifestations cliniques que dans les antécédents
- une anomalie à l'urographie intra-veineuse

- Un bilan biologique recherchant:

a) des signes d'intoxication saturnine:

Deux types de stigmates biologiques sont retrouvés au cours des intoxications saturnines (58):

1 - des signes d'imprégnation saturnine :

- la plombémie :

On admet qu'une plombémie normale chez l'adulte soumis aux expositions de la vie courante, est inférieure à 40 µg/100 ml.

Une absorption plus importante, se traduisant par une plombémie entre 40 et 80 µg/100 ml, ne s'accompagne jamais de manifestations cliniques saturnines (d'après KEHOE).

Mais à partir de 80 µg/100 ml, elles peuvent apparaître.

- la plomburie provoquée par l'EDTA-Ca : elle est plus fidèle chez le sujet exposé, elle est toujours supérieure à 1 mg/l d'urine. Elle le reste souvent plus longtemps après la fin d'une exposition saturnine importante (critère rétrospectif) (2,26).

2 - des signes témoins du retentissement métabolique de l'intoxication :

- le taux d'hémoglobine

Le risque saturnin semble apparaître quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 13 g/100 ml (55, 56, 58).

- le taux des hématies à granulations basophiles ; leur taux est apprécié comme pathologique au-delà de 10 HGB pour 10.000 hématies.

Le rapport $\frac{\text{HGB}}{\text{réticulocytes}}$ serait un meilleur critère (MATHOT) mais reste souvent discordant d'un laboratoire à l'autre, car le comptage en est difficile.

- le taux de l'acide delta-aminolévulinique urinaire (ALA).

Il est, dans une population normale, compris entre 0,5 et 0,6 mg par litre d'urine. Compte tenu de la difficulté d'un recueil urinaire complet, l'élimination des 24 heures e t appréciée par rapport à une densité urinaire de référence (1015-1016), ou par rapport à 1 mg de créatinine.

De 6 à 16 mg/l il ne semble pas y avoir de risques pour une population exposée ; ceux-ci apparaissent au-delà de 16 mg/l.

Ce test est considéré comme le plus spécifique (9,23,58,80).

- Le taux des coproporphyrines urinaires (CPU);
  Dans l'intoxication saturnine, il se situe au delà de 0,30mg/l
- Le dosage de l'activité de l' ALA-déhydrase;
  Il n'est jamais fait chez les ouvriers soumis au risque saturnin; trop sensible, il est utile pour le dépistage d'une intoxication accidentelle même minime par le plomb. Il n'est pas utilisable dans le bilan de surveillance des professionnels du plomb, où l'exposition existe toujours, plus ou moins importante suivant le moment et la période de travail, en dépit des précautions (9,24,34,91).

Ces différents dosages permettent de classer les intoxications saturnines en 4 groupes reproduits dans le tableau 1 et la figure 1.

Pour notre étude nous n'avons retenu que des signes métaboliques de l'intoxication saturnine. Les dosages ont été faits sur les lieux de travail peu avant l'hospitalisation, pour la plupart .

b- une atteinte rénale

L'appréciation de la fonction globale du rein résulte de l'étude :

- de la créatinine (valeur moyenne pendant l'hospitalisation)
- de l'urée sanguine
- de l'excrétion urinaire de l'urée par échantillon, et par 24 heures.

Nous ne fixons pas de limites précises à ces variables . L'alimentation, l'état d'hydratation, la masse musculaire, le travail de ces sujets sont autant de facteurs susceptibles de les modifier. Nous les étudierons ultérieurement .

Degré d'intoxication (OIT-OMS)	Indice	ALA. U. mg/l	C.P. U. mg/l	Plombémie γ/100ml	Hb g/100ml	HGB pour 10⁶ GR	HGB / réticulo
Zone Normale : sujets non exposés.	0	0,5	0,050	01	18	0	<
Zone Tolérable : risque industriel sans danger immédiat ou lointain.	49	6	0,150	40	14	8	1/15
						>	
Zone Excessive : risque industriel excessif avec possibilité de symptômes cliniques	81	16	0,500	80	13		1/9
						>	
Zone Dangereuse : risque élevé responsable d'accidents cliniques immédiats	121	36	1,500	120	12		1/6
	>	>	>	>	<	>	>

Tableau 1

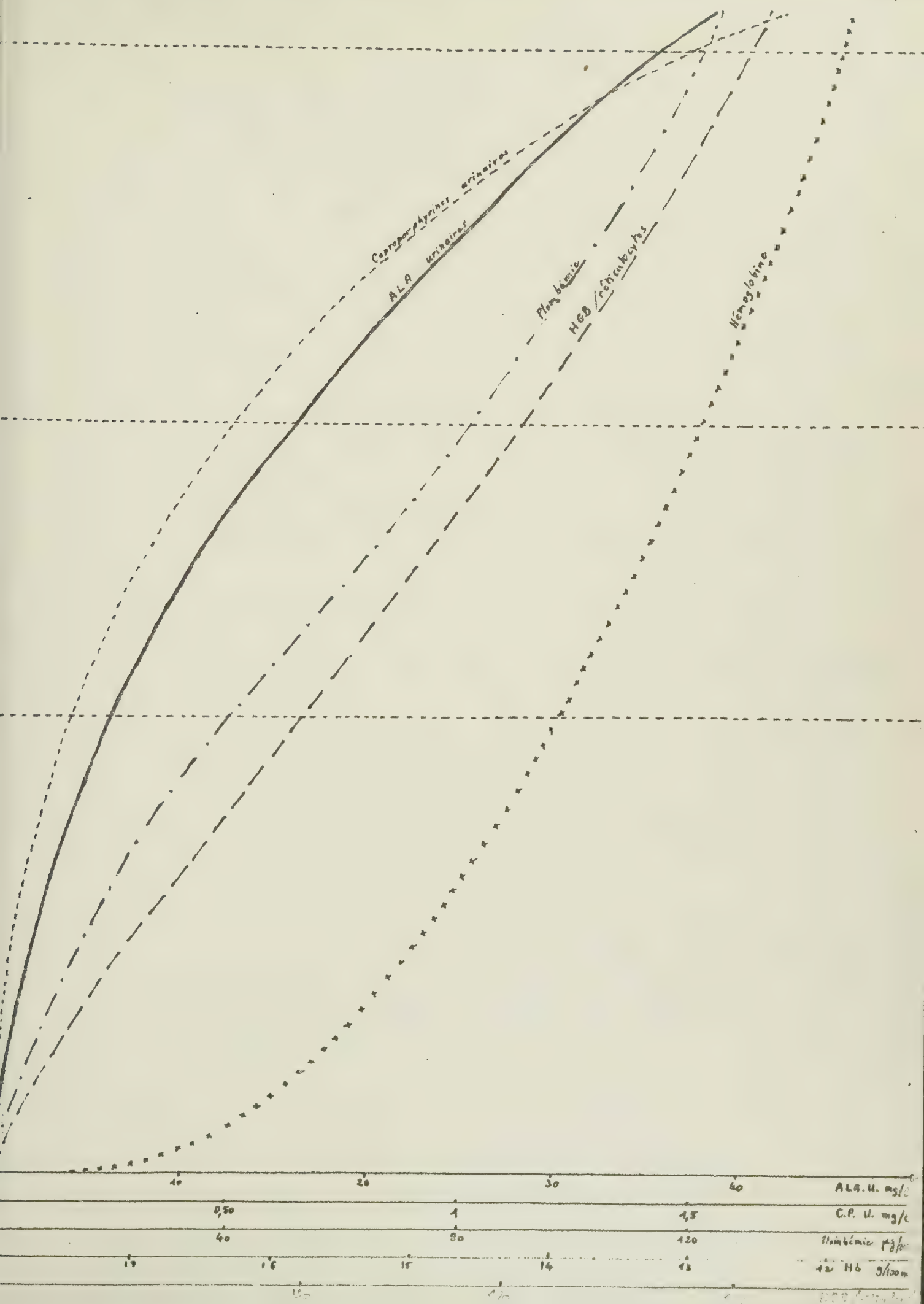
Appréciation du degré d'intoxication saturnine en fonction de différentes variables.

D'après Kehoe, Symposium International sur les limites Tolérables. Paris 1963. 1969,
Mathot J. (C,),
MEININGER J. (J₄,)

(voir figure 1)

Figure 1 — Le degré d'intoxication saturnine en fonction de différentes variables

voir tableau 1



De plus la difficulté des recueils urinaires enlève beaucoup de valeur à l'étude des clearances de la créatinine et de l'urée. Nous n'y avons donc pas fait référence dans notre étude .

Les autres examens effectués sont les suivants:

- l'Ionogramme plasmatique (Na^+, K^+, Cl^-, $CO_3 H^-$)
- la clearance de l'acide urique (Normale: 9 ± 3 mg/l).
- la clearance du phosphore (Normale entre 10 et 35 ml/mn pour 1,73 m^2 de surface).
- l'aminoacidurie (Normale entre 300 et 800 mg/24 h).
- le pouvoir d'acidification des urines apprécié uniquement sur le pH urinaire ,
- l'étude du sédiment urinaire ,
- la recherche d'une protéinurie sur les urines de 24 heures.

- Un bilan histologique

A cette fin nos sujets ont subi une ponction biopsie rénale par voie transcutanée.

Le prélèvement a été fractionné en trois parties :
- une pour la microscopie optique,
- une pour une étude en immunofluorescence,
- et la troisième pour la microscopie électronique (sauf cas 2,4 et 10).

Le traitement et l'étude histologiques ont été réalisés par le laboratoire d'anatomopathologie du Professeur CHOMETTE au CHU Pitié Salpétrière, dans le cadre de l' unité 27 de l' INSERM par Madame le Docteur BEAUFILS. L'étude en microscopie électronique est due au Professeur CHOMETTE .

METHODES HISTOLOGIQUES

MICROSCOPIE OPTIQUE

Les fragments tissulaires ont été fixés dans le Dubosq-Brazil (ou Bonin alcoolique), inclus dans la paraffine et coupés à 3 µm. Les colorations suivantes ont été systématiquement réalisées :

- Hématéine éosine
- Trichrome de Masson au vert lumière
- Réactions au PAS de Hotchkiss Mac Manus
- Imprégnation argentique selon la méthode de Wilder
- Coloration de Tirmann-Schmelzer pour la détection du fer
- Réaction de Feulgen
- Réaction de Ziehl

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Après fixation au tétroxyde d'osmium et post-fixation par la gluraldéhyde ,les fragments de rein ont été inclus dans l' Epon. Les coupes fines ont été imprégnées par l'acétate d'uranyl et le plomb selon la technique de Reynolds et étudiées avec un microscope électronique Hitachi type H S 8.

ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Elle a été fai e sur des fragments à part, congelés immédiatement dans l'azote liquide ou dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide . Ils ont été coupés au cryostat à -25° C à une épaisseur de 3 à 4 µm. Les coupes sont fixées pendant un quart d'heure dans l'acétone .

Les sections sont recouvertes par des sérums spécifiques marqués à la fluorescéine: anti IgA, IgG, IgM, C3 et Albumine (laboratoires Hyland) Fibrinogène (laboratoires Hyland et Miles) C_1 q et C_4 (laboratoires Behringwerke).

RESULTATS

ETUDE ANALYTIQUE

Les sujets sont classés selon leur ancienneté croissante d'exposition au risque saturnin . Quelques étapes de leur surveillance biologique dans le cadre de la médecine du travail, sont reproduits aux tableaux 2. Les principaux résultats de l'hospitalisation sont reproduits aux tableaux .

- 3 pour la biologie et la clinique (figure 2).
- 4 pour l'histologie optique et
- 5 pour la microscopie électronique.

Cas n° 1: Monsieur BIR. M.

Né en 1920 en Afrique du Nord, il est manoeuvre au four, mais travaille aussi à l'entretien, depuis onze mois, lors de son hospitalisation en décembre 1973. Il avait été admis par erreur, malgré une urée sanguine à 0,54g/l lors de la visite d'embauche.

Ce malade n'a eu aucune manifestation clinique de saturnisme Les premiers signes biologiques de l'intoxication saturnine sont apparus au bout de deux mois d'exposition . L'urée sanguine ne dépasse jamais 0,60g/l pendant cette période de travail .

Pendant son hospitalisation, l'examen clinique ne révèle pas de signe en faveur du saturnisme .

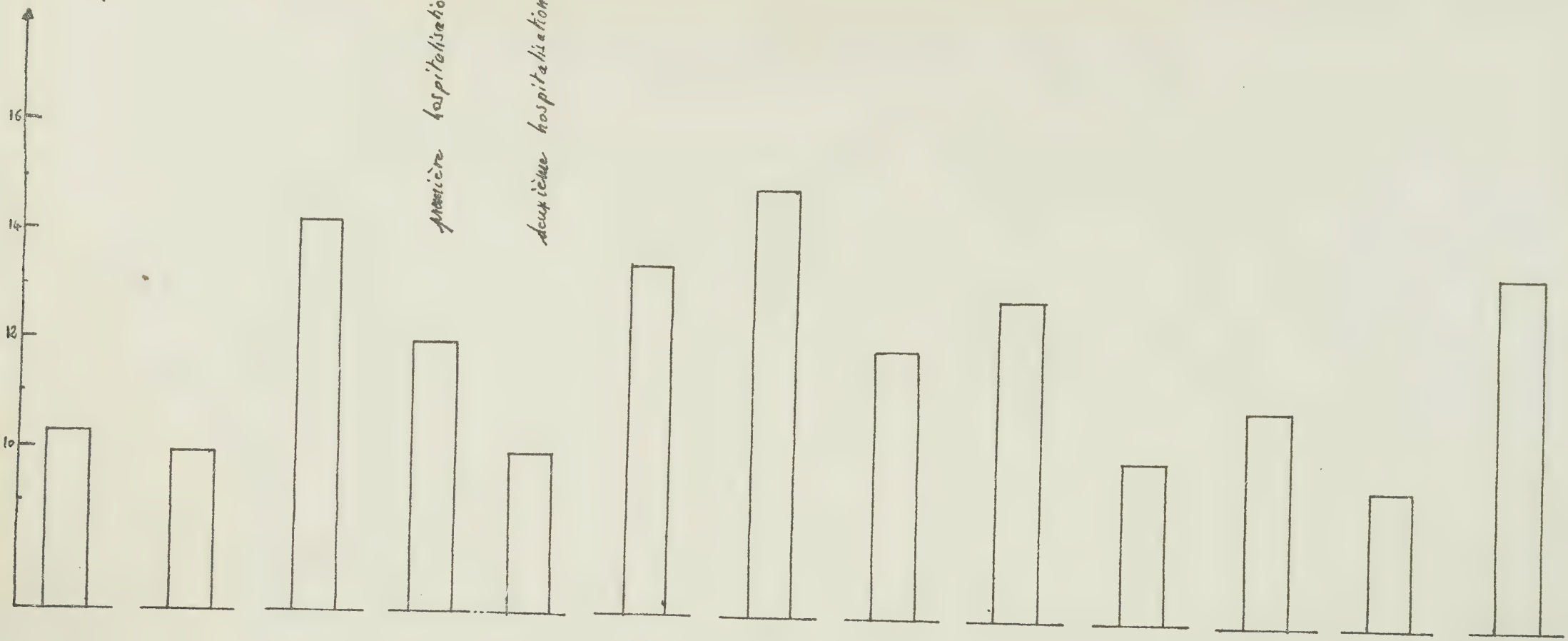


Figure 2

A. Moyenne de 2 ou 3 créatinémies, observée pendant l'hospitalisation

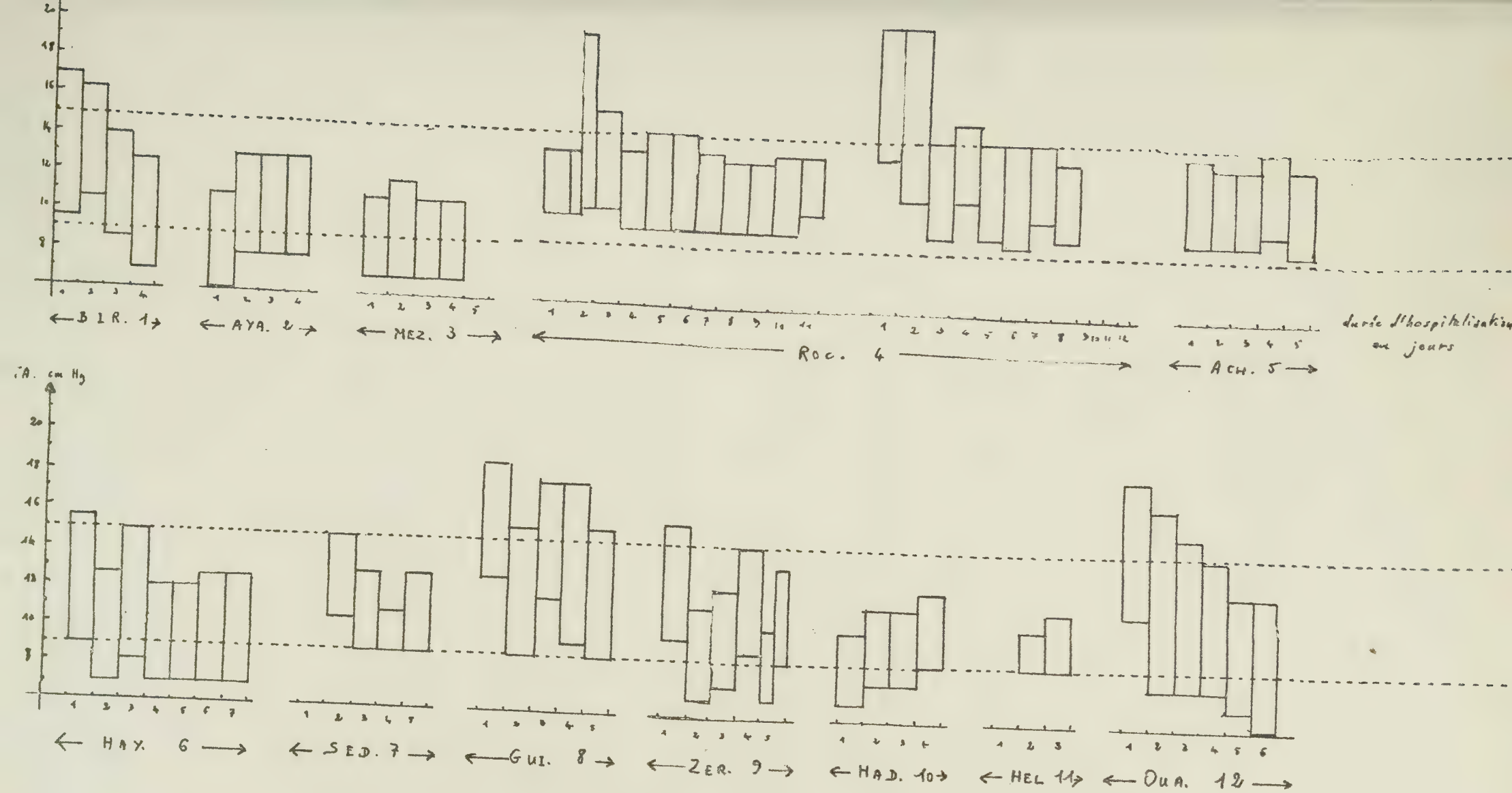


Figure 2 B. Variations de la pression artérielle pendant l'hospitalisation

L'urographie intraveineuse est normale .
La tension artérielle, élevée au début de l'hospitalisation, se normalise pendant son bref séjour dans le service (3 jours).

L'imprégnation saturnine est recherchée peu avant l'hospitalisation elle s'exprime par :

- une anémie traduite par un taux d'hémoglobine à 13,5g/100ml,
- un taux d'hématies à granulations basophiles de 28 pour 10^4 globules rouges
- un taux d'ALA élevé: 23,7 mg/l d'urine ,
- un taux de CPU de 0,89 mg/l

Les répercussions rénales sont jugées inexistantes avec une urée sanguine (0,54 g/l), une créatinine (11 mg/l), une clearance de la créatinine (86 ml/mn) dans les limites de la normale, clearance du phosphore à 15 ml/mn, pH urinaire à 5,5 avec un taux de bicarbonates plasmatiques à 25,5 meq/l et une aminoacidurie à 665 mg/ 24 h.

Le sédiment urinaire est normal, la protéinurie nulle .

L'étude en microscopie optique du fragment de la ponction biopsie rénale, montre 17 glomérules normaux et un glomérule fibreux. On note plusieurs petits foyers de fibrose interstitielle, acellulaire, au sein de laquelle les tubes ont un épaississement de la vitrée . Il n'y a pas d'inclusion intranucléaire ni de dépôt de pigment ferrique .

Le cytoplasme de quelques cellules tubulaires parait vacuolisé, clarifié. Des dépôts hyalins sous- endothéliaux existent dans quelques artérioles.

La microscopie électronique ne montre ni glomérules anormaux, ni inclusion intranucléaire, ni sidérosome. Les vaisseaux sont normaux.

En immunofliorescence, le fragment étudié comporte 5 glomérules. Aucune fixation avec les sérums anti - - Ig A, - Ig G, - Ig M, - C_1 q, - C_3, fibrinogène et - albumine n'est observée .

Cas n° 2: Monsieur AYA. R.

Malade hospitalisé en septembre 1972 à l'âge de 30 ans. Il est originaire d' Afrique du Nord. Il travaille comme manoeuvre au four et au cassage des vieilles batteries depuis un an et neuf mois . Pendant cette période, il a eu trois mois d'arrêt de travail, pour accident du travail . Les premiers signes biologiques d'intoxication saturnine apparaissent au bout de onze mois d'exposition . L'urée sanguine atteint un niveau élevé (supérieur à 0,50 g/l-) sept mois après .

Il n'a présenté de signes cliniques d'intoxication saturnine. Mais des signes biologiques sont retrouvés dès Novembre 1971 (ALA urinaire 11,8 mg/l, CP urinaire 1,27 mg/l, HGB 100 pour 10000 hématies, Hb:13,2g/100 ml).

Lors de son hospitalisation l'examen est normal en dehors de signes cliniques en faveur d'une pelvispondylite rhumatismale confirmée radiologiquement . Il n'y a pas d'hypertention .

L'imprégnation saturnine n'est pas retrouvée au moment de l'hospitalisation. Le dernier bilan pathologique date de 6 mois; depuis ce malade a bénéficié d'I,5 mois d'arrêt de travail en maladie professionnelle et de quatre semaines de congé payé avant son hospitalisation .

Le bilan rénal est normal

- l'UIV ne montre pas de modifications,
- la fonction urinaire globale est conservée avec une urée sanguine à 0,27 g/l, une créatinémie à 12 mg/l,
- le pH urinaire varie entre 5,8 et 7; les bicarbonates plasmatiques sont à 29,5 meq/l,
- la protéinurie est nulle, le sédiment urinaire normal.

La microscopie optique étudie 15 glomérules . Ils sont normaux. De rares inclusions intranucléaires sont retrouvées dans les tubes contournés proximaux . Il n'y a pas de dépôt de fer. Les tubes et l'interstitium sont d'aspect normal . Des dépôts hyalins sous-endothéliaux existent dans quelques artérioles .

La microscopie électronique n'est pas faite faute de prélèvement

L'immunofluorescence : le fragment comporte 10 glomérules. Il existe une fixation sous forme de filaments de sérum anti- fibrinogène; les sérums anti IgA, IgG, IgM, C3 et Albumine, ne se fixent pas .

Cas n° 3 Monsieur MEZ. R

Né en 1932 en Afrique du Nord, il est hospitalisé en novembre 1973. Il a travaillé 5 ans et 7 mois comme manoeuvre au four .

A la fin de sa quatrième année d'exposition, il fait un épisode de constipation. Il présente en outre un liséré de Burton qui disparaitra. Des signes biologiques d'intoxication saturnine sont retrouvés depuis janvier 1972 (ALA urinaire: 100 mg/l, CP urinaire: 1,45 mg/l, HGB: 160 pour 10^4 hématies, Hb: 11,9 g/&100 ml). L'urée sanguine est à 0,58 g/l à la même époque . Ce tableau biologique le fait d'ailleurs prendre en charge au titre des maladies professionnelles .

Pendant son hospitalisation qui survient peu après 1 mois d'arrêt de travail en maladie professionnelle, on ne retrouve pas d"anomalies clinique. (Entre mars et novembre 1973, il a bénéficié de 4 mois d'arrêt de travail).

Les signes biologiques d'imprégnation saturnine correspondent à ceux d'une population non exposée .

Le bilan rénal est faiblement perturbé .

- l' UIV ne met pas d'anomalie en évidence .
- la fonction urinaire globale: urée sanguine à 0,55 g/l à l'entrée , une élimination uréique des 24h à 10,8 g (diurèse inférieure à 1 ml/mn,)une créatinine qui baisse régulièrement de 16 à 13 mg/l pendant le séjour . (moyenne des dosages: 14,3 mg/l).
- le pH urinaire est à 6, avec un taux de bicarbonates plasmatiques à 24 meq/l.

Il faut noter que ce sujet, très exposé du fait d'une indiscipline, (il fume sur les lieux de travail et ne porte pas de masque protecteur, a été arrêté 17 semaines en maladie professionnelle, pendant les 7 mois qui ont précédé son hospitalisation .

Microscopie optique

Sur 10 glomérules observés, un est fibreux, un autre a un épaississement de sa capsule; les 8 glomérules restants présentent une discrète accentuation des axes intercapillaires. On note : des foyers de fibrose interstitielle acellulaire avec atrophie tubulaire , la présence d'inclusions intranucléaires dans les tubes contournés proximaux et distaux, des dépôts de fer dans des tubes contournés proximaux, une endartérite fibreuse très segmentaire d'une artère arquée et de très rares dépôts hyalins sous-endothéliaux dans les artérioles .

Microscopie électronique:

Les glomérules sont normaux. On retrouve 4 inclusions nuclaires dans les tubes contournés distaux. Leur aspect est granulaire et dense: elles mesurent plus d'un micromètre de diamètre .

Les tubes sont normaux; des sidérosomes assez nombreux existent dans les tubes contournés proximaux.

Immunofluorescence:

Le fragment contient 5 glomérules. Il ne fixe pas les sérums anti IgA, IgG, IgM, C1q,C3, fibrinogène et Albumine .

Cas N°4: Monsieur ROC. F.

Homme de 34 ans, né en Italie, hospitalisé en Août et Octobre 1972. Il est serrurier, récupérateur et casseur de ferrailles depuis douze ans , et pour cette raison exposé aux vapeurs de plomb dégagées lors de la soudure et du découpage de pièces peintes avec des peintures au plomb .

L'imprégnation saturnine est constatée en 1970 lors d'une épreuve de plomburie provoquée, réalisée dans le cadre du bilan d'une hypertension connue déjà depuis quelques temps . Cette découverte fait mettre en route un traitement par chélateur (EDTA calcique) et un traitement antihypertenseur qui sera mal suivi. La pression artérielle est mal contrôlée. Il n'a jamais présenté de signes cliniques d'intoxication saturnine.

Lors de son hospitalisation, c'est un malade obèse dont l'hypertension fluctue au gré du traitement qu'il suit très irrégulièrement .

L'intoxication saturnine biologique est prouvée par un dosage d'ALA à 24 mg/l, et des CPU à 2,214 mg/l.

La fonction urinaire globale (urée sanguine : 0,45 g/l, urée urinaire 34 g/24h et créatinine variant entre 13 et 9 mg/l pendant ses séjours hospitaliers), n'est pas altérée . Par ailleurs : clearance du phosphore: 21 ml/mn, pH urinaire: 5,5-6, un taux de bicarbonates plasmatiques: 29 meq/l,

La protéinurie est nulle et le sédiment normal .

L' UIV montre un rein droit plus petit que le gauche, mais n'évoque pas une hypertension réno-vasculaire, comme le confirme d'ailleurs une artériographie.

La ponction biopsie rénale est rendue difficile par l'obésité .

Microscopie optique:

Elle porte sur un très petit fragment renfermant 4 glomérules normaux; on met en évidence des inclusions intranucléaires dans des tubes contournés proximaux et distaux, mais pas de pigment ferrique . Les tubes, l'interstitium et les vaisseaux sont normaux .

Aucun prélèvement n'a été fait pour la microscopie électronique et l'immunofluorescence .

Cas n° 5: Monsieur ACH. M

Il est né en Afrique du NOrd en 1920; embauché comme manoeuvre au four en 1957, il est chef d'équipe au four depuis février 1972. Lors de son hospitalisation en novembre 1973, il a 16 ans d'exposition saturnine ; pendant cette période, il n'a présenté aucun accident clinique de saturnisme .

Une imprégnation biologique est retrouvée depuis décembre 1971 (- ALA Urinaire 25 mg/l, CP urinaire 1,05 mg/l, HGB: 40 pour 10^4 hématies, Hb:13,4 g/100 ml). Elle justifie un traitement par chélateur et un arrêt de travail de mars à juin 1973.

Pendant l'hospitalisation on ne retrouve aucune anomalie clinique ni radiologique à l' UIV. La tension est élevée (15-10).

L'imprégnation saturnine est très peu marquée (ALA urinaire: 6mg/l, CP urinaires : 0,43 mg/l, HGB: 8 pour 10^4 hématies, Hb: 14g/100 ml).

Le bilan rénal est sensiblement normal: urée sanguine 0,54 g/l, créatinine 13-14 mg/l, pH urinaire 6,6, et une aminoacidurie à 600 mg/24h. La protéinurie est nulle et le sédiment normal.

Microscopie optique

30 glomérules sont visibles sur le prélèvement; 3 sont fibreux, 4 autres ont un épaississement de leur capsule . Les glomérules restants sont normaux. On retrouve des foyers de fibrose interstitielle avec épaississement des vitrées tubulaires. Des inclusions intranucléaires sont présentes dans des tubes contournés proximaux et distaux. Il existe des pigments ferriques. 50% des artérioles ont une hyalinose sous-endothéliale .

Microscopie électronique

Les glomérules sont normaux. On ne retrouve ni inclusion nucléaire ni sidérosome . Les vaisseaux sont normaux.

Immunofluorescence:

Le fragment comporte 12 glomérules, les sérums anti IgM, C1q, C3 se fixent sur quelques dépôts artériolaires, mais aucune fixation n'est obtenue avec les sérums anti IgA, IgG, C4, Fibrinogène et Albumine.

Cas n° 6: Monsieur HAY. JP.

Serrurier depuis 17 ans, il est hospitalisé en novembre 1973 à l'âge de 31 ans pour bilan d'une goutte associée à une hyperazotémie .

Ce sujet est exposé au dégagement de plomb lors des soudures de pièces couvertes de peinture au plomb.

L'étude de ses antécédents met en évidence une tuberculose pulmonaire traitée en 1948.

Pendant toute la durée de son exposition professionnelle au plomb, il n'a pas présenté de signes cliniques d'intoxication saturnine.

Deux épisodes aigus de goutte (mai et octobre 1973) conduisent à l'hospitalisation . Elle ne met en évidence aucun stigmate clinique saturnin .

Ule épreuve de plomburie provoquée (par l 'E D T A- Ca) démontre l'imprégnation par le plomb (1,700mg/ par 24 h) alors que les autres signes d'imprégnation sont négatifs (valeurs normales de ALA et CP urinaires, et des HGB). Il existe une anémie .

Le bilan rénal est peu perturbé avec :

- une urée sanguine à 0,52 et une urée des 24h à 11g (recueil incomplet ?: 0,6 l)
- une créatinine entre 16 et 14 mg/l;
- clearance du phosphore à 18,5 ml/mn,
- une clearance de l'acide urique à 6,4 ml/mn,
- un pH urinaire variant entre 6 et 5,5 avec un taux de bicarbonates plasmatiques à 25 meq/l
- une aminoacidurie à 105 mg/ 24 h (recueil incomplet?: 0,6 l).

La protéinurie est nulle, mais il existe une leucocyturie .

Microscopie optique

Le fragment comporte 28 glomérules dont un est fibreux, 2 autres glomérules ont un épaississement de leur capsule .

Il existe plusieurs travées de fibrose interstitielle au sein desquelles les tubes sont atrophiés .

On retrouve des inclusions intranucléaires dans les tubes contournés proximaux et distaux et des pigments ferriques . Il n'existe pas de cristal visible en lumière polarisée .

25% des artérioles ont un dépôt hyalin sous-endothélial.

Microscopie électronique

L'un des glomérules du prélèvement , en voie de sclérose, présente un aspect en croissant .

Les tubes ne contiennent pas de sidérosome; il existe une sclérose péritubulaire .

Trois microinclusions (granules de 300 Å) contenues dans une cellule du tube contourné distal, sont observées .

Immunofluorescence

On observe 12 glomérules. Sur des dépôts artériolaires il existe une fixation des sérums anti IgM et C 3. Aucune fixation avec les sérums anti IgA, IgG, C1q, C4, Fibrinogène et Albumine n'est retrouvée .

Cas N° 7: Monsieur SED. M.

Né en 1930 en Afrique du nord, il travaille depuis 1956 comme manoeuvre au four. Il est hospitalisé en février 1974.

Ce sujet possède un passé clinique saturnin :

- 1961: liséré de Burton temporaire qui réapparait discret et fugace en 1972.
- Quatre épisodes de coliques de plomb: deux en 1966 et deux en 1972.

On retrouve des signes biologiques d'imprégnation saturnine depuis 1964. En 1971, les manifestations biologiques du saturnisme s'exprimaient par: ALA urinaire: 30 mg/l, CP urinaire: 0,750 mg/l, HGB:340 pour 10000 hématies, et un taux d'Hb à 13g/100 ml.

Elles conduisent à un traitement par chélateur (EDTA-Ca) en juin 1972. L'augmentation progressive de l'urée sanguine fait prescrire par le médecin du travail un arrêt de travail de 2,5 mois, en maladie professionnelle entre juillet et septembre 1973.

Lors de l'hospitalisation on retrouve un liséré de Burton, une hypertension de l'ordre de 15/10. Il existe en outre un gérontoxon. L' UIV pratiquée est normale .

L'imprégnation saturnine est prouvée par :

- ALA urinaire 16,5 mg/l
- CP urinaire 0,28 mg/l
- Les taux d'HGB et d'Hb sont normaux.

Le bilan rénal semble normal malgré un recueil incomplet des urines avec :

- urée à 0,42 g/l
- une créatinine baissant de 14 à 10 pendant le séjour
- un pH urinaire à 6 avec un taux de bicarbonates plasmatiques à 26,5 meq/l

Le sédiment urinaire est normal et la protéinurie nulle .

Microscopie optique :

Le prélèvement compte quatorze glomérules dont les axes intercapillaires sont un peu accentués.

L'interstitium est normal.

Le cytoplasme de quelques cellules épithéliales tubulaires apparaît clarifié. Des inclusions intranucléaires et des pigments ferriques sont présents dans des tubes contournés proximaux.

Les vaisseaux sont normaux.

Microscopie électronique :

Le prélèvement ne montre que des glomérules et des vaisseaux normaux.

Les cellules tubulaires ne contiennent ni sidérosome ni inclusion nucléaire.

Immunofluorescence :

Le fragment comporte dix glomérules,. Le sérum anti-C3 se fixe sur de rares dépôts artériolaires.

On n'observe aucune fixation des sérums anti Ig A, Ig G, Ig M, C 1q, C4, Fibrinogène et Albumine.

Cas 8 : Monsieur GUI... A.

Né en 1917 en métropole, ce malade travaille jusqu'en 1955 dans une distillerie. Depuis 1955 il est exposé au plomb en tant que contre-maître à l'entretien mécanique. Il a présenté quelques signes cliniques d'imprégnation saturnine :

- douleurs abdominales en 1958,
- épisodes de myalgies et de fatigue en 1959 et 1960.

Depuis 1960, on note une urée sanguine élevée (supérieure à 0,60 g/l) accompagnant la présence d'hématies à granulations basophiles (HGB). Un bilan rénal est réalisé en 1966 : l'élimination de la Phénol-sulfone-phtaléine est normale, mais la clearance de la créatinine est très abaissée (37 ml/mn- valeur ....? -). L'urée plasmatique est à 0,65 g/l. On note que ce sujet consomme beaucoup de protides, et présente un excès pondéral. Il a été hospitalisé le 15 octobre 1973.

Son hospitalisation ne permet pas de retrouver de signe clinique d'intoxication ; il existe une hypertension.

Une UIV est pratiquée : elle est normale.

L'imprégnation biologique par le plomb est confirmée par :

- ALA urinaire : 19 mg/l.
- CP urinaire 0,58 mg/l.

Il n'y a pas d'hématies à GB, pas d'anémie.

Le bilan rénal est normal :

- Urée sanguine à 0,56 et urée des 24 heures à 29 g.
- Créatinine plasmatique passant de 14 à 12 mg pendant l'hospitalisation.
- Clearance du phosphore à 25 ml/mn.
- pH urinaire vairant entre 4,5 et 6.
- L'Aminoacidurie est normale (240 mg/24 h).
- La protéinurie est nulle, le sédiment normal.

Microscopie optique :

Vingt huit glomérules sont visibles sur le prélèvement dont deux fibreux et deux avec épaississement de la capsule. Dans cinq glomérules on retrouve des dépôts hyalins intercapillaires situés près du pôle vasculaire.

Des foyers de fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire sont présents. Quelques cellules épithéliales tubulaires ont un cytoplasme clarifié. Des inclusions intranucléaires et des pigments ferriques sont présents dans des tubes contournés proximaux. Il existe quelques dépôts hyalins artériolaires.

Microscopie électronique :

Le prélèvement étudié en microscopie électronique ne comporte que des glomérules, et des vaisseaux normaux.

On n'observe ni sidérosome ni inclusion intranucléaire.

Immunofluorescence :

Cinq glomérules sont visibles sur le fragment, les sérums anti IgA, IgG, IgM, C1q, C3, Fibrinogène et Albumine ne se fixent pas.

CAS 9 : Monsieur ZER....A.

Né en 1924 en Afrique du Nord, il a 21 ans d'exposition au plomb, lors de son hospitalisation en Novembre 1973.

D'abord manoeuvre au four, il devient chef d'équipe au cassage des vieilles batteries.

Ce malade peut, en outre, du fait de la proximité de son domicile par rapport à l'usine, subir une exposition supplémentaire constante.

Il a présenté un seul épisode clinique d'intoxication saturnine exprimée par une atteinte radiculaire C_7 à gauche en 1973.

Mais les premiers signes biologiques d'intoxication existent dès 1964 ; ils justifient un traitement par EDTA-Ca en 1964. Il sera renouvelé en mars 1970 et de mars à octobre 1972. Les signes d'intoxication réapparaissant rapidement, dès la reprise des activités professionnelles ; il est arrêté six mois en 1973, de mars à septembre.

Lors de l'hospitalisation aucune manifestation clinique n'est retrouvée. Il existe une hypertension inconstamment retrouvée pendant l'hospitalisation, sans répercussion au fond d'oeil.

l'U.I.V. est normale.

Le bilan biologique d'imprégnation saturnine montre des valeurs tolérables :

- ALA urinaire : 7,3 mg/l.
- CP urinaire : 0,380 mg/l.
- HGB : 46 pour 10^4 hématies.
- Hb : 13,5 g/100 ml.

Le bilan rénal est normal.

- créatinémie voisine de dix pendant l'hospitalisation.
- urée sanguine : 0,38 avec 13,5 g d'urée éliminée par 24 h pour une diurèse de 1,3 l.

- une clearance de l'acide urine à 7,2 ml/mn, une clearance du phosphore à 21 ml/mn.

- aminoacidurie : 587 mg/24 h.

- pH urinaire : entre cinq et six avec bicarbonates plasmatiques 26 meq/l.

- le sédiment urinaire est normal, la protéinurie nulle.

Microscopie optique :

Seize glomérules dont cinq fibreux et deux avec épaississement de la capsule sont présents sur le prélèvement.

Plusieurs foyers de fibrose interstitielle existent. Ils contiennent des tubes atrophiés.

Des inclusions intranucléaires, et des pigments ferriques sont présents dans des tubes contournés proximaux et distaux.

Les vaisseaux sont normaux.

Microscopie électronique :

Le fragment biopsique ne comporte que des glomérules et des vaisseaux normaux.

Il n'a pas été retrouvé d'inclusion intra-nucléaire.

Des sidérosomes peu nombreux sont observés.

Immunofluorescence :

Dix glomérules sont observés, tous les glomérules contiennent des filaments d'IgM, mais il n'y a pas de fixation avec les sérums anti IgA, IgG, C1q, C3, Fribrinogène et Albumine.

CAS 10 : Monsieur HAD... A.

Chef d'équipe au four, et exposé au plomb depuis 1952, il est hospitalisé en mars 1974, à l'âge de 48 ans.

Pendant ses vingt deux ans d'exposition, il a présenté un épisode de coliques de plomb en 1953, et quelques myalgies en 1973.

Il présente en outre des signes biologiques d'intoxication saturnine dès 1966. Son urée sanguine ne dépasse jamais 0,45 g/l.

Ce sujet dont l'obésité croît depuis son embauchage, est porteur d'un diabète dépisté en 1973.

Le bilan clinique pratiqué pendant l'hospitalisation ne montre aucun stigmate du saturnisme.

L'U.I.V. met en évidence deux gros reins ; il existe en outre, une cardiomégalie. Le sujet n'est pas hypertendu.

Le bilan biologique montre une intoxication saturnine dans la zone tolérable avec :

- ALA urinaire : 14,5 mg/l.
- CP urinaires 0,41 mg/l.

Le bilan rénal est sensiblement normal.

- urée sanguine : 0,41 g/l avec une élimination urinaire d'urée à 14 g/24 h pour une diurèse de 0,5 l(recueil incomplet).
- créatinémie 11 mg/l.
- la protéinurie est nulle, le sédiment normal.

Microscopie optique :

Vingt six glomérules dont deux fibreux, sont observés sur le prélèvement.

De petits foyers de fibrose interstitielle contiennent des tubes atrophiés. Des inclusions intranucléaires sont retrouvées dans les tubes contournés proximaux et distaux ; des pigments de fer sont mis en évidence dans quelques tubes.

Une artériole sur quatre environ, présente des dépôts hyalins sous-endothéliaux.

Microscopie électronique

Elle n'est pas faite.

Immunofluorescence :

On observe dix glomérules. Quelques filaments glomérulaires d'IgM et de C1q sont mis en évidence ; les sérums anti IgA, IgG, C4, C3, fibrinogène et albumine ne se fixent pas.

CAS 11 : Monsieur HEL... L.

Né en Afrique du Nord en novembre 1919.

Manoeuvre au four, puis chef d'équipe au four, il est exposé au plomb depuis 1951. En mars 1974, lors de son hospitalisation, il n'a jamais présenté de signes cliniques d'intoxication saturnine, mais seulement des signes biologiques, dans des limites tolérables, depuis trois ans, avec une urée sanguine voisine de 0,50 g/l.

Son hospitalisation ne permet pas de montrer de signes cliniques d'intoxication saturnine.

Des tests biologiques récents montraient la persistance d'une intoxication tolérable avec :

- ALA urinaire 7,8 mg/l.
- CP urinaire 0,53 mg/l.
- 24 HGB pour 10^4 hématies.
- un taux d'Hb à 15,8 g/100 ml.

Le bilan rénal pratiqué est normal.

- urée sanguine : 0,40 g/l, avec excrétion d'urée des 24 h : 22 g pour une diurèse de 1 l.
- créatinémie voisine de 10 mg/l.
- une clearance du phosphore à 16,5 ml/mn.

La protéinurie est nulle, le sédiment normal.

Microscopie optique :

Le fragment contient vingt et un glomérules dont deux fibreux.

L'intestitium est normal.

On ne met en évidence ni inclusion intranucléaire, ni pigment ferrique.

Les vaisseaux sont normaux.

Microscopie électronique :

Le prélèvement ne comporte que des glomérules et des vaisseaux normaux.

On ne retrouve pas d'inclusion nucléaire.

Il existe par contre de très nombreux sidérosomes.

Immunofluorescence :

Huit glomérules sont observés.

La présence de C3 est décelée sur quelques dépôts artériolaires. Il n'y a pas de fixation des sérums anti IgA, IgG, IgM, C1q, C4, fibrinogène et albumine.

CAS 12 : Monsieur OUA... A.B.M.

Il est âgé de 61 ans lors de son hospitalisation en décembre 1973.

Originaire d'Afrique du Nord, manoeuvre au four puis chef d'équipe au four, cet homme est exposé au plomb depuis 28 ans.

Pendant cette exposition, il a fait cinq épisodes de constipation (1956, 1958, 1959, 1960, 1961).

Une hypertension existe depuis 1971, s'accompagnant en mars 1973 d'une poussée d'insuffisance cardiaque.

Une imprégnation saturnine biologique nette existe depuis 1968 ; l'urée sanguine est voisine de 0,50 g/l.

Ce malade a subi une gastrectomie des deux tiers pour ulcère en 1962.

Son hospitalisation ne permet pas de découvrir de stigmate clinique d'imprégnation saturnine. Il existe une hypertension à l'entrée cédant au repos, mais avec des répercussions au fond d'oeil (stade I-II).

Le bilan biologique d'imprégnation saturnine montre :

- ALA urinaire 13,6 mg/l.
- CP urinaire 0,93 mg/l.
- 12 H.G.B. pour 10^4 hématies.
- un taux d'Hb à 14,6 g/100 ml.

Le bilan rénal rendu difficile par un recueil incomplet des urines semble normal :

- urée sanguine : 0,40 ; une élimination de 10,5 g/24 h pour une diurèse de 0,92 l.
- créatinémie entre 15 et 12 mg/l.
- pH urinaire à 5.

Le sédiment urinaire est normal, la protéinurie nulle.

Microscopie optique :

Douze glomérules normaux sont visibles sur le fragment.

De petits foyers de fibrose interstitielle contiennent des tubes atrophiés.

Il n'y a pas d'inclusion intranucléaire, ni de pigment ferrique.

Les vaisseaux sont normaux.

Microscopie électronique :

Sur ce prélèvement on note la présence d'une sclérose périglomérulaire.

Les vaisseaux sont normaux.

On ne retrouve ni inclusion nucléaire, ni sidérosome.

Immunofluorescence :

Le fragment comporte six glomérules.

Les sérums anti IgA, IgG, IgM, C1q, C4, C3, fibrinogène et albumine ne se fixent pas.

Signes biologiques d'intoxication saturnine					Urée Sanguine (g/l)	Antécédents Saturnins											Observations
Date	Hémoglobine (g/100 ml)	HGO pour 10⁴ hématies	ALA urinaire (mg/l)	CP urinaires (mg/l)		Traitement par EDTA	Date du début des signes biologiques	Trisère de Buston	Constipation	Colique de plomb	Myalgies	HTA	Complications de HTA	Goutte	Neurologie		
Embauche																	
1/73	14,5	0	2,1	0,09	0,54												
11/73	13,7	28	23,7	0,89	0,59		3/73										
Embauche 12/70					0,38												
11/71	13,2	100	11,8	1,27	0,33		11/71										Urée > 0,45 g/l
8/72	12,7	175	25	0,81	0,52												en 20 mois
Embauche 4/68		0			0,28												Urée > 0,45 g/l
1/72	11,9	160	100	1,45	0,58			72	71								au début 1972
6/73	14,1	8	7,3	0,29	0,63												Arrêt de travail avant le dernier dosage
8/72				0,35		70						Avant HVG 70 72					Excès de poids
Embauche 57					0,40												
6/64					0,46												
12/71	13,4	40	25	1,05	0,59		71										
3/73	12,3	88	58,3	8,02	0,55	5/73											
5/73	11,8				0,73									5/73			Leucocyturie Plombürie provoquée positive en 1974
8/61					0,43												
12/71	13	340	30	0,75	0,41	6/72	64	61 Négatif		66(x2)	72						Arrêt de travail
9/73	14,8	4	16,5	0,28	0,54			72 Négatif		72(x2)							de 2,5 mois en été 73 Gérontoxon
56					0,42												
12/71	13,2	70	16	0,60	0,58			60		58	59						Excès Pondéral
9/73	14,3	0	19	0,58	0,57												Consomme beaucoup de protide
12/56					0,36	64											
7/71	13,4	160	40	2	0,46	70 8/71	58									(C7)	Exposition au risque possible au domicile
9/73	13,5	44	7,3	0,38	0,49	10/72										73	
10/56					0,30												
3/72	14	220	10	0,18	0,45		66			53	73						Obésité croissante depuis l'embauchage (1952)
11/73	15,2	44	14,5	0,41	0,41												Diabète dépisté en 73
11/71	14,5	70	11	0,55	0,53												
11/73	15,8	84	7,8	0,53	0,49		65										
9/71		30	11,2	1,28	0,49				56.58								
9/73	14,6	12	13,6	0,93	0,47		68		59.60 61		70	HVG F.O. 73					Gastrectomie des deux tiers en 62

TABLEAU 2 — Antécédents biologiques et cliniques

ETUDE SYNTHETIQUE

Elle est reprise aux tableaux 2, 3, 4 et 5.

A) L'intoxication saturnine :

L'ensemble de nos patients ont tous subi une intoxication saturnine (tableau 2).
Au moment de leur hospitalisation, l'appréciation du degré de l'intoxication est faite sur le test le plus spécifique : le taux d'élimination urinaire de l'ALA.

- Les patients 2 et 6 ont un taux d'ALA urinaire compatible avec celui d'une population non exposée au plomb : (inférieur à 6 mg/l). Le sujet 2 vient de bénéficier d'un arrêt de travail de 2,5 mois avant ce dosage ce qui lui a permis de normaliser l'élimination de l'ALA (l'ALA passe de 25 à 1 mg/l d'urine).

L'imprégnation du sujet 6 est démontrée par une épreuve de plomburie provoquée ; il élimine 1,7 mg de plomb en 24 heures.

- Dans six observations (cas 3, 5, 9, 10, 11 et 12), le taux d'élimination urinaire de l'ALA (6 à 16 mg/l) correspond à un degré "tolérable" d'intoxication (tableau 1 et figure 1 p 16).

Seul le sujet 3 a moins de 10 ans d'exposition au risque saturnin. Il vient de bénéficier d'un arrêt en maladie professionnelle de quatre mois peu de temps avant le dosage. En temps que manoeuvre au four, il est très exposé à l'intoxication saturnine.

Le dosage a été pratiqué après un arrêt de trois mois en maladie professionnelle et un traitement par chélateur, pour le sujet 5.

Dans les qutre autres cas, il s'agit de contre-maîtres, personnel relativement moins exposé au risque saturnin. De plus, le patient 9 a subi son dosage après un arrêt en maladie professionnelle de 6 mois répartis sur trois trimestres.

- Quatre fois le degré de l'intoxication est retrouvé excessif (entre 16 et 36 mg/l), (Observations 1, 4, 7 et 8) (Voir tableau 1 et figure 1 p 16).

Le sujet 1 est embauché récent, le cas 7 présente un liséré de Burton. Ces patients sont : manoeuvre au four ou au cassage de vieilles batteries, tâches exposées (cas 1 et 7), mécanicien chargé de l'entretien, donc très exposé (Obs. 8), et récupérateur-casseur de ferrailles (cas 4), normalement moins exposé au risque saturnin.

B) Les manifestations cliniques du saturnisme :

Nos patients ont tous été hospitalisés à distance d'épisodes de coliques saturnines.

Les signes cliniques d'intoxication saturnine sont rares.

- Dans l'observation 7 on note un liséré de Burton.

- Selon les critères de l'hypertension donnés par l'OMS (l'OMS définit une hypertension comme une pression sanguine supérieure à 160 mm de mercure pour la systolique, et 95 mm de mercure pour la diastolique). Notre série compte deux sujets constamment hypertendus (cas 4 et 5), trois sujets (1, 7 et 12) dont l'hypertension cède au repos, et deux sujets avec une tension variable comprenant des chiffres élevés (cas 8 et 9), 5 sujets (2, 3, 6, 10 et 11) ont une pression sanguine normale.

Ces augmentations tensionnelles restent isolées, au moment de l'hospitalisation, sauf pour le sujet 10 qui présente une cardiomégalie, et le sujet 12 dont le fond d'oeil est altéré (stade I-II).

C) La fonction rénale (tableau 3) :

La protéinurie est nulle pour l'ensemble de nos observations.

Le sédiment urinaire est toujours normal sauf pour le sujet 6 qui présente une leucocyturie.

Aucun cas de polyurie n'a été retrouvé.

La fonction rénale globale :

est discrètement touchée, seulement dans deux cas (3 et 6).

- Cas 3 : La créatinémie moyenne de trois dosages est de 14,3 mg/l. L'urée sanguine est à 0,54 g/l à l'entrée, avec une concentration urinaire uréique à 10,8 g/l est une élimination des 24 heures à 10,8 g.

- Cas 6 : la créatinémie moyenne de deux dosages est à 15 mg/l, l'urée sanguine à 0,52 g/l avec concentration de l'urée urinaire à 18 g/l (recueil des 24 h incomplet ? : diurèse = 0,6 l/24 h).

- Dans tous les autres cas, la fonction rénale globale, jugée sur un taux de créatinine plasmatique égal ou inférieur à 13,5 mg/l, est considérée comme normale.

La fonction tubulaire :

Elle n'a pas fait l'objet d'une recherche approfondie dans notre étude. Néanmoins, aucun cas d'acidose métabolique plasmatique n'a été notée, et un pH urinaire égal ou inférieur à 5,5 est observé chez 6 patients.

Cas	Age (ans)	Durée d'exposition (ans)	Poids (Kg)	Bilan Sanguin				Bilan Rénal												Observations
				Hb g/100 ml	NGB pour 10⁴ hématies	ALA urinaire (mg/l)	C. Plumbique urinaire (mg/l)	Urée sanguine (g/l)	Urée des 24h (g)	Concentration urinaire de l'urée (g/l)	Créatininémie moyenne (mg/l)	Uricémie (mg/l)	Phosphorémie (mg/l)	Clearance du phosphore (ml/mn)	Bicarbonates plasmatiques (meq/l)	pH Urinaire	Protéinurie	Amino-Acidurie mg/24h.	Sédiment urinaire	
1	53	11/12	60	13,5	28	23,7	0,89	0,54	—	—	10,3	120	26	25	25,5	5,5	0	665	N	Hypertension cèdant au repos
2	30	21/12	53	15	—	3,2	0,155	0,27	10,8	6	10	—	—	—	29,5	5,8 à 7	0	—	N	
3	41	55/12	60	15	0	6,6	0,18	0,55	10,8	10,8	14,3	65	30	—	24	6	0	—	N	
4	34	12	100	15,5	—	24	2,14 mg/24h	0,45	34	17,5	12,1	83	43	21	29	5,5 à 6	0	—	N	Hypertension constante
5	53	15	66	14	8	6	0,43	0,54	19	8	13,5	46	21	8,25	31,5	6,6	0	600	N	Hypertension constante
6	31	17	—	12,5	0	2,4	0,162	0,52	11 *	18,8	15	65	33	18,5	25	5,5 à 6	0	105	L	
7	44	18	80	14,8	4	16,5	0,28	0,42	12 *	24	12	74	32	*	26,5	6	0	90 *	N	Hypertension inconstante, Liséré de Burton
8	56	19	82	14,3	0	19	0,58	0,56	29	29	13	77	26	25	31,5	4 à 6	0	240	N	Hypertension constante
9	49	21	68	13,5	44	7,3	0,38	0,38	13,5	10	10	63	24	21	26	5 à 6	0	587	N	Hypertension constante
10	49	23	102	15,2	44	14,5	0,41	0,41	14 *	28	11	51	31	6,5 *	26	—	0	—	N	
11	55	24	75	15,8	24	7,8	0,53	0,40	22	22	9,5	51	26	16,5	28	—	0	—	N	Hypertension constante
12	61	28	62	14,6	12	13,6	0,93	0,44	10,5 *	11	13,5	60	32	*	31,5	5	0	—	N	Hypertension cèdant au repos F.O.: stade I-II

* recueil incomplet; ** diurèse insuffisante (<1 ml/mn); N: normal ; L: leucocyturie.

TABLEAU 3 Bilans biologiques d'hospitalisation

Mais l'absence d'épreuve de charge en chlorure d'ammonium, empêche toute conclusion définitive sur l'existence ou l'absence d'une acidose tubulaire partielle proximale.

- la clearance du phosphore n'est jamais élevée ; elle n'est pas mesurée 2 fois (Obs 2 et 3), et n'est pas calculée quand les recueils d'urine sont incomplets (cas 7 et 12).

- L'amino-acidurie est normale dans tous les cas où elle a été recherchée (Obs : 1, 5, 6, 7, 8 et 9).

- La clearance de l'acide urique n'a pu être calculée que 4 fois (cas 4, 5, 6, 9) ; elle est basse une fois : (cas 4) et normale 3 fois. Dans ces trois cas l'uricémie est normale (Obs : 5, 6, 9). Dans les observations 3, 8, 10, 11, la diurèse inférieure à 1 ml/mn, est insuffisante pour que le calcul de la clearance soit incontestable. Malgré cette réserve, le sujet 11 a une uricémie et une clearance de l'acide urique normales ; les sujets 3 et 8 sont hyperuricémiques avec une clearance basse. Le sujet 10 a une uricémie normale malgré une clearance basse.

Nous retrouvons donc 2 cas (3 et 6) d'altération discrète de la fonction rénale, portant essentiellement sur la filtration glomérulaire.

D) L'étude histologique (tableau 4) :

Examen en microscopie optique :

Chez les 12 malades, les biopsies rénales prélevées par ponction transcutanée ont toutes été examinées en microscopie optique. Elles sont de taille variable renfermant de 4 (Obs 4) à 30 glomérules (Obs 5).

Etude des glomérules :

Dans la plupart des cas les glomérules sont normaux ; chez 3 patients seulement on note quelques lésions glomérulaires. Chez 2 d'entre eux (Obs 3 et 7) il s'agit d'une discrète accentuation de la trame mésangiale ; chez le troisième sujet (Obs 8) on observe des dépôts hyalins intercapillaires situées près du pôle vasculaire.

En dehors de ces lésions glomérulaires on note chez 8 patients quelques glomérules fibreux et d'autres dont la capsule de Bowman est épaissie. Ces glomérules pathologiques se situent habituellement dans des zones de fibrose interstitielle. Chez 2 malades la proportion des glomérules fibreux ou en voie de fibrose est franchement pathologique atteignant le quart (Obs 5) et la moitié environ (Obs 9).

L'interstitium

Il est normal dans quatre cas (Obs 2, 4, 7, 11). Pour les autres il existe quelques travées de fibrose pauvre en cellules. Ces travées sont peu nombreuses et limitées dans cinq cas ; elles sont plus étendues dans trois cas (Obs 1, 6, 9). Chez un seul de ces sujets (Obs 9) une fibrose interstitielle intense est associée à une importante atteinte glomérulaire.

Les tubes :

Dans 8 observations (cas 1-3-5-6-8-9-10-12), les lésions interstitielles s'accompagnent de lésions tubulaires : atrophie de l'épithélium et épaississement des vitrées. Trois fois (Obs 2-4-11) les tubes sont normaux. Sur trois fragments (Obs 1-7-8) le cytoplasme de quelques cellules épithétiales des tubes contournés proximaux ou distaux est clair, vacuolisé.

	GLOMERULES				TUBES - INTERSTITIUM				VAISSEAUX
CAS	Nombre total	Glomérules fibreux	Glomérules avec capsules épaissies	Axes accentués	Foyers de fibrose avec atrophie tubulaire (de 0 à ++)	Epithélium tubulaire clarifié	Inclusions intranucléaires	Pigment ferrique	Lésions
1. BIR	18	1	0	0	+ +	+	0	0	+
2 AYA	15	0	0	0	0	0	+ prox.	0	+
3 MEZ	10	1	1	+	+	0	+ prox. et distaux	+	+
4 ROC	4	0	0	0	0	0	+ prox. distaux	0	0
5 ACH	30	3	4	0	+	0	+ proximaux distaux	+	+
6 HAY	28	1	2	0	+ +	0	+ proximaux distaux	+	+
7 SED	14	0	0	+	0	+	+ proximaux	+	0
8 GUI	28	2	2	+	+	+	+ proximaux	+	+
9 ZER	16	5	2	0	+ +	0	+ proximaux distaux	+	0
10 HAD	26	2	0	0	+	0	+ proximaux distaux	+	+
11 HEL	21	2	0	0	0	0	0	0	0
12 OUA	12	0	0	0	+	0	0	0	0
T.	[illegible]	[illegible]	8 /12	5 /12	0 4 /12 + 5 /12	3 /12	9 /12	7 /12	7 /12

Cas	Inclusions Nucléaires	Glomérules	Tubes	Vaisseaux
BIR : 1		Normaux		Normaux
MEZ : 3	4. I.N dans les tubes contournés distaux, granulaires, denses > 1 µm	Normaux	Sidérosomes nombreux dans les tubes contournés proximaux	Normaux
ACH : 5		Normaux		Normaux
HAY : 6	3 micro. inclusions dans un tube contourné distal, dans une Cellule. granules de 300 Å	Aspect en croissant dans 1 glomérule en voie de sclérose	Pas de Sidérosome. Sclérose péritubulaire	Sclérose ?
SED : 7		Normaux		Normaux
GUI : 8		Normaux		Normaux
ZER : 9		Normaux	Sidérosomes peu nombreux	Normaux
HEL : 11		Normaux	Sidérosomes très nombreux	Normaux
OUA : 12		Sclérose périglomérulaire		Normaux.

Outre ces lésions dégénératives des tubes on note des inclusions intranucléaires chez 9 patients (Obs 2-3-4-5-6-7-8-9-10). Ces inclusions sont entourées d'un halo clair et plus volumineuses que les nucléoles. Elles se colorent en rouge au trichrome de Masson, au vert lumière, en rose à l'hématéine éosine. Le PAS est négatif ainsi que le Feulgen et le Ziehl (la négativité de cette coloration est peut-être secondaire au mode de fixation des biopsies dans le Dubosq-Brazil). Ces inclusions siègent dans les tubes contournés proximaux aussi bien que distaux sur 6 prélèvements (Obs 3-4-5-6-9-10) ; dans 3 cas (Obs 2-7-8) elles sont limitées aux tubes contournés proximaux ; 7 fois ces inclusions sont très rares (3 à 5 par coupe) ; elles sont plus nombreuses pour les deux autres cas (Obs 3-5). Chez ces deux sujets et chez un troisième (Obs 10) les inclusions sont volontiers groupées dans le même tube.

Après coloration spéciale, des dépôts ferriques ont été mis en évidence sur 7 prélèvements (Obs 3-5-6-7-8-9-10).

Ces amas ferriques, situés dans le cytoplasme des cellules tubulaires sont très rares, une seule fois (Obs 8) on a pu observer dans la même section tubulaire, l'association d'une inclusion intra-nucléaire et de dépôts ferriques.

Les Vaisseaux :

Ils sont normaux dans 5 biopsies (Obs 4-7-9-11-12).

Sur 4 autres prélèvements (Obs 1-2-3-8) il existe des dépôts hyalins sous-endothéliaux dans quelques artérioles.

Chez 3 patients les lésions artériolaires sont plus étendues, intéressant 25 % (Obs 6-10) à 50 % (Obs 5) des vaisseaux.

La microscopie électronique : (tableau 5)

Des prélèvements ont été étudiés pour 9 sujets seulement.

- les glomérules

Sur sept prélèvements (1, 3, 5, 7, 8, 9 et 11) les glomérules sont normaux. Le prélèvement du sujet 6, montre, parmi des glomérules normaux 1 glomérule en voie de sclérose avec aspect en croissant.

Une sclérose périglomérulaire est retrouvée chez le patient 12.

- Les tubes

Il existe une sclérose péritubulaire sur le prélèvement 6.

Des sidérosomes sont retrouvés trois fois (Obs 3, 9 et 11) chez le patient 3, ils ne sont observés qu'au niveau des tubes contournés proximaux. Des inclusions nucléaires sont retrouvées seulement sur les prélèvements 3 et 6 :

. Cas 3 : 4 inclusions nucléaires dans le tube contourné distal. Leur structure est granulaire et dense. Leur dimension est supérieure à 1 µm.

. Cas 6 : 3 micro-inclusions dans une même cellule du tube contourné distal. Leur taille est de l'ordre de 300 Å.

Par ailleurs, les cellules tubulaires ne présentent pas d'autres modifications.

- les vaisseaux

Une sclérose vasculaire existe peut-être sur le prélèvement 6. Dans les autres biopsies les vaisseaux sont normaux.

L'immunofluorescence :

9 prélèvements ont été étudiés en immunofluorescence (Obs : 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

- Tous l'ont été avec des sérums anti IgA, IgG, IgM, C1q, C3, Fibrinogène et albumine.

- 5 fois sur 9 avec un sérum anti C4 (obs : 5, 7, 10, 11 et 12).

Le nombre de glomérules varie de 5 (cas 3 et 8) à 12 (cas 5).

L'immunofluorescence est totalement négative trois fois (obs 3, 8 et 12). Elle est positive sur quelques dépôts artériolaires quatre fois sur neuf :

- avec le sérum anti C3 : 4 fois sur 4 (Obs 1, 5, 7, 11).
- avec le sérum anti IgM, C1q, C3, 1 fois sur 4 (obs 5).

Elle est positive 2 fois sur neuf :

- avec le sérum anti IgM seul : (obs 9)
- avec le sérum anti IgM + C1q : (obs 10),

qui révèlent quelques filaments glomérulaires de localisation difficile près du pôle vasculaire.

Ces dépôts restent toujours discrets. Bien que leur signification soit imprécise, un rapport avec l'intoxication saturnine est peu probable.

E) <u>Les conditions de travail</u> :

Nos douze patients, nous l'avons vu, se partagent en deux groupes :

- dans le premier, les sujets (cas 4 et 6) travaillent en ambiance tempérée.

- dans le second, les 10 ouvriers qui le composent subissent du fait de leur activité professionnelle, des conditions climatiques défavorables à l'organisme : l'ambiance chaude.

Certains ont bénéficié d'arrêt de travail en maladie professionnelle, mais tous ont été hospitalisés en dehors de ces périodes.

F) Conclusion :

Notre étude met en évidence deux cas d'atteinte rénale (cas 3 et 6). Chez ces sujets âgés de 41 ans (3) et 31 ans (6) et ayant subi une intoxication pendant 4 ans et 7 mois (3) et 17 ans (6), le niveau de l'intoxication est classé comme "tolérable" (cas 3), ou comparable à celui rencontré dans une population non exposée (cas 6) (voir tableau 1 et figure 1 p 16).

L'ambiance de travail est chaude pour le sujet 3, mais tempérée pour le sujet 6.

Le sujet 6 présente une leucocyturie. Ses antécédents de goutte ne semblent pas subordonnés à une diminution des fonctions rénales dont le plomb serait responsable, la clearance de l'acide urique étant à la limite inférieure de la normale.

L'étude histologique de ces deux cas montre : l'absence de lésions glomérulaires, quelques foyers de fibrose interstitielle au sein desquels les tubules sont modifiés ; ces lésions sont compatibles avec des reins normaux.

Des inclusions nucléaires rares (6) ou plus nombreuses (3) sont observées dans les tubes contournés distaux et proximaux. On retrouve des sidérosomes.

Quelques dépôts hyalins vasculaires sous-endothéliaux sont visibles (cas 3) alors que la biopsie du sujet 6 présente 25 % de vaisseaux pathologiques.

La microscopie électronique révèle 1 glomérule en croissant, une sclérose péritubulaire et une sclérose vasculaire sur le prélèvement 6. La biopsie 3 contient des glomérules tous normaux, des sidérosomes. Des inclusions nucléaires (évidentes : cas 3, plus douteuses : cas 6) sont retrouvées chez ces sujets.

En dépit d'une fonction rénale discrètement perturbée, les reins du sujet 3 sont apparemment normaux. Il est probable que la ponction biopsie n'a pas intéressé les territoires atteints, l'hétérogénéité des lésions histologiques n'étant pas exceptionnelle au cours des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

Les reins du sujet 6 présentent quelques lésions scléreuses. Ces deux sujets sont les seuls de l'étude à posséder des inclusions nucléaires visibles en microscopie électronique.

Aucune relation précise ne peut être dégagée entre l'hypertension de nos sujets et :

- les altérations de la fonction et de l'histologie rénales. En effet, dans notre étude, les 2 sujets ayant une défaillance de la fonction rénale ne sont pas hypertendus. Parmi nos hypertendus l'un (5) présente une hyalinose sous-endothéliale intéressant 50 % des artérioles, deux (1 et 8) quelques dépôts hyalins sous-endothéliaux.
  Les 4 autres ont des vaisseaux normaux.
  Pour les sujets normo-tendus, 2 ont des dépôts hyalins dans 25 % des artérioles (cas 6 et 10), 2 ont quelques dépôts hyalins sous-endothéliaux (cas 2 et 3) ; le dernier (cas 11) a des vaisseaux normaux.

- la durée de l'exposition au plomb ; celle-ci va de 11 mois (cas 1) à 28 ans (cas 12).
- le travail à la chaleur, puisque parmi les normotendus seul le sujet 6 travaille en ambiance tempérée.
- l'âge des sujets qui s'étage de 34 ans (4) à 61 ans (12).

Il existe une correspondance entre les résultats des microscopies optique et électronique.

Pour les sujets 3 et 6 les inclusions nucléaires observées en microscopie électronique sont également vues en microscopie optique. Dans les cas 1, 11 et 12 où l'on en n'observe pas en microscopie optique, la microscopie électronique n'en révèle pas non plus. Dans quatre cas cependant 5, 7, 8 et 9 la microscopie optique révèle des inclusions nucléaires que l'électronique ne confirme pas. (On remarquera que les prélèvements pour la microscopie optique sont toujours plus importants que pour la microscopie électronique).

DISCUSSION

L'INTOXICATION SATURNINE

L'ensemble de nos douze patients ont été hospitalisés en dehors de tout accident aigu de saturnisme chronique, c'est à dire en dehors de toute modification aiguë du bilan rénal et des signes cliniques, comme l'ont montrée Lilis (53) Radosevic (71) Radulescu (72) et comme on le retrouve dans l'étude de Cramer (22) et Linari (54).

Nous avons choisi pour apprécier le degré d'intoxication le taux d'élimination de l'acide delta-aminolévulinique qui est le meilleur critère de surveillance de l'intoxication saturnine professionnelle (9 ; 23 ; 58 ; 80 ; 81). Il est le témoin du dysfonctionnement métabolique, alors que :

- la plombémie ne reflète que le transit du plomb dans la circulation (21, 25). Elle fournit une bonne indication sur la concentration du plomb dans les tissus mous, sans corrélation avec la charge corporelle. Elle n'apprécie pas les effets toxiques pour lesquels intervient en outre un facteur de susceptibilité individuelle (25) (91). De plus 95 % du plomb circulant étant fixé aux hématies, Van Houte et Cocle proposent d'apprécier la teneur en plomb du sang par rapport aux hématies ; en effet, à plombémie égale, la concentration dans les hématies est d'autant plus élevée que l'hématocrite est bas. La teneur en plomb des hématies est donnée par la formule: plombémie $\times \frac{95}{100} \times \frac{1}{\text{hématocrite}}$; elle est plus intéressante à connaitre.

- la plomburie n'est que le reflet de l'activité rénale vis à vis du plomb ; elle dépend en partie de l'ingestion de plomb, et de la date du début de l'intoxication (22 et 25).

C'est un mauvais critère compte tenu des variations importantes chez un même individu, d'un échantillon à l'autre au cours de nycthémère (34).

- la plomburie provoquée présente un intérêt plus grand ; son importance est le témoin de l'imprégnation de l'organisme en plomb ; mais elle n'est pas le témoin de la répercussion métabolique du toxique (2 ; 26 ; 29 ; 34). Elle permet un diagnostic rétrospectif.

- le taux des hématies à granulations basophiles ; est un critère classique (25), mais sa valeur est infidèle voire aberrante, donc sans intérêt (9 ; 23 ; 34).

- le taux des coproporphyrines urinaires n'est pas spécifique de l'intoxication saturnine, et sa variation est moins précoce que celle de l'A L A (23 ; 34).

Seul le dosage de l'activité de l'A L A déhydrase a autant de valeurs ; l'inhibition de l'A L A - déhydrase constitue un test précoce, et sensible de l'exposition et de l'intoxication saturnine (9 ; 24 ; 34).

Mathot et Meininger pensent qu'il est préférable d'utiliser plusieurs variables, unies dans une équation mathématique (56) ou, en leur donnant une échelle commune, incluses dans une moyenne arythmétique (58) (voir tableau 1 et figure 1, P. 16).

Au terme de notre étude quatre éléments doivent être discutés :

- la fréquence réelle de l'insuffisance rénale chez les ouvriers du plomb,
- l'absence des signes d'insuffisance tubulaire,
- la fréquence et la signification de l'hypertension au cours du saturnisme,
- les données de l'histologie.

L'INSUFFISANCE RENALE CHEZ LES SATURNINS

Parmi les douze sujets de notre étude, l'insuffisance rénale n'est mise en évidence que deux fois, l'une au bout de 55 mois d'exposition (cas 3) l'autre au bout de 17 ans (cas 6). D'autres études ont déjà rapporté la rareté de l'insuffisance rénale :

- Radosevic (71) en 1961 en reconnait deux cas sur les 53 malades de son étude.
- Albahary (3) en 1965 en retrouve 4 cas sur 35 saturnins hospitalisés.
- Lilis (53) rapporte 17 insuffisances rénales sur 102 sujets étudiés.

En effet l'atteinte rénale évolue selon plusieurs étapes (2, 12, 67, 77) dont la durée est liée au degré d'intoxication et à la susceptibilité individuelle.

Nous avons vu que Cramér et Goyer (22, 38) déterminent 3 phases dans l'évolution de l'atteinte rénale :

- la première, brève, à fonction rénale conservée,
- la seconde, plus longue, à fonction rénale peu altérée,
- la troisième correspondrait à l'apparition d'une insuffisance rénale franche. Cramér (22), dans une étude personnelle, menée pendant 12 ans et portant sur un lot d'ouvriers de chantiers de casse et d'une usine de batteries d'accumulateurs au plomb, ne retrouve aucun cas d'insuffisance rénale.

D'ingwall (28), étudiant les causes de décès dans une population de travailleurs exposés au toxique, entre 1927 et

1963 ne met en évidence aucun cas de mort par insuffisance rénale.

Cramer et Dingwall attribuent ces faits à l'introduction : de règles d'hygiène, des contrôles d'atmosphère et de la surveillance biologique des sujets, en milieu pollué, permettant une soustraction plus précoce au risque. Ces mesures ont en effet diminué le degré de l'intoxication des professionnels du plomb (50, 57).

Certains travaux décrivent un plus grand nombre d'insuffisances rénales au cours des intoxications saturnines :

- Radulescu (72) en rapporte jusqu'à un tiers. mais son étude est faite chez des sujets hospitalisés au décours ou pendant un épisode aigu de saturnisme chronique.
- Richet (76) ne précise pas les motifs d'hospitalisation de ses 23 malades. Il retrouve 14 insuffisances rénales dont trois sévères.

Le faible nombre des insuffisances rénales reconnues tant dans la littérature que dans notre étude, ne doit pas, néanmoins faire négliger la toxicité rénale du plomb.

En dehors du milieu professionnel contrôlé, Strauss (82), Nye et Henderson (cités par Tepper - 84 -) apportent un argument quasi expérimental en faveur de la néphrotoxicité du plomb après ingestion subaiguë ou chronique. Un tiers à 6/7 des enfants intoxiqués par les peintures au plomb , présentent à l'âge adulte une insuffisance rénale rapidement mortelle (la variation dans la proportion des sujets atteints est en relation avec l'époque de l'étude et la date de l'interdiction de ces peintures en Australie).

Cependant Tepper (84) en 1963 et Chisolm (rapporté par Goyer - 38 -) en 1970, ne retrouvent pas ces résultats sur des études faites aux U.S.A. Tepper ne nie pas le rôle du plomb dans les néphropathies développées au Queensland après les encéphalites saturnines de l'enfance, mais accorde une part de responsabilité au climat très enseleillé et chaud de cette région. (Emmerson (30) et Rapoport (73) soulignent par ailleurs le rôle de l'ensoleillement et de la vitamine D dans l'absorption du plomb, et Baetjer (6) l'influence de la chaleur dans l'intoxication saturnine). Mais Tepper reconnaît aussi, que, dans son étude :

- l'intoxication est plus brève et plus précoce qu'en Australie.
- l'épreuve de plomburie provoquée est négative, traduisant une intoxication subaiguë de faible importance.

Il semble donc que l'insuffisance rénale longtemps considérée comme une étape ultime obligatoire du saturnisme chronique (74, 86) soit très inconstante, conditionnée par l'importance de l'intoxication et d'autres facteurs inconnus.

Chez les sujets soumis au saturnisme professionnel, le risque d'atteinte rénale est minimisé grâce aux mesures préventives, médicale et technique.

L'appréciation exacte de la fréquence de l'insuffisance rénale au cours du saturnisme chronique est difficile, en particulier du fait des différences dans le choix des critères de son diagnostic.

La clearance de la créatinine est certainement le test le meilleur pour l'étude de la fonction rénale globale en routine. Mais compte tenu des difficultés rencontrées pour obtenir un recueil urinaire complet, c'est sur la créatinémie moyenne pendant l'hospitalisation des sujets, que nous avons apprécié la fonction rénale. Nous lui avons adjoint l'urée sanguine confrontée à l'excrétion urinaire par échantillon et par 24 heures, témoins respectivement du fonctionnement rénal et du bilan azoté.

Quelques auteurs utilisent des critères propres :

- valeur de l'urée sanguine rapportée à la densité urinaire du prélèvement dans un "indice d'excrétion rénale de l'urée" (55).
- mesure de la filtration glomérulaire par l'étude des clearances, de l'inuline ou du thiosulfate (22, 54).

Dans de nombreux travaux antérieurs, la fonction rénale est appréciée sur : l'urée sanguine et la clearance de l'urée (3, 27, 39, 53, 72, 74, 76, 86). Mais on sait la difficulté des recueils urinaires nécessaires pour apprécier une clearance à sa juste valeur. De plus, l'urée sanguine admet de multiples facteurs de variation dont les limites ne peuvent pas être fixées de façon absolue.

En effet le taux de l'urée plasmatique résulte de la superposition de plusieurs phénomènes :

- phénomènes extra-rénaux :
  - . l'apport accru de protides ; c'est une réalité chez les travailleurs de force que sont les fondeurs.
  - . l'accroissement du catabolisme protidique :
    - par action directe du plomb (7, 54)

- ou consécutif à l'augmentation du métabolisme de base du fait de l'astreinte thermostatique de régulation chez les ouvriers travaillant au chaud (60).

- phénomènes d'origine rénale :
  . lésions organiques liées au toxique,
  . atteinte fonctionnelle secondaire à la diminution du flux plasmatique rénal,
    - du fait de l'astreinte cardiovasculaire de régulation et surtout de la contraction volémique, induites par les conditions de travail à la chaleur.
    - du fait de l'activité physique importante,
    - et par le rôle propre du plomb responsable d'une vaso-constriction (53, 54).

Nous devons donc différencier les métiers exposant à des conditions climatiques torrides (les fondeurs et employés d'usines de fusion du plomb) des métiers s'exerçant dans des conditions climatiques tempérées (cas 4 et 6 de notre étude).

L'INFLUENCE DES CONDITIONS DE TRAVAIL SUR LA FONCTION RENALE

Nous avons mené une étude dans une usine de seconde fusion du plomb. Elle porte sur :
68 sujets, tous fortement exposés au plomb et à la chaleur.
Ils sont :

- manoeuvre au four ou au cassage des vieilles batteries,
- employés à l'atelier d'entretien,

et sur 15 employés de bureau non exposés. Ils serviront de témoin.

Tous ces ouvriers ont subi un contrôle biologique comprenant :

- un bilan d'intoxication saturnine avec taux d'ALA urinaire et taux d'hémoglobine,
- un bilan rénal comportant : créatinémie, urée sanguine, et uricémie.

Les sujets exposés ont été divisés en deux groupes :

- 7 sujets testés à la fin d'une période d'arrêt de travail toujours supérieure à 4 semaines et avant toute reprise d'activité, sont momentanément exclus du risque saturnin et de l'ambiance chaude.
- les 61 autres ont été étudiés :
  - . pour 8 d'entre eux, dans les neuf premiers jours de la reprise de travail après congé annuel,
  - . pour 17 dans la deuxième quinzaine du premier mois de la reprise après congé annuel,
  - . et pour la totalité :
    - dans les 3 mois qui suivent le retour des vacances,
    - et dans les 3 mois qui précèdent le départ en vacances.

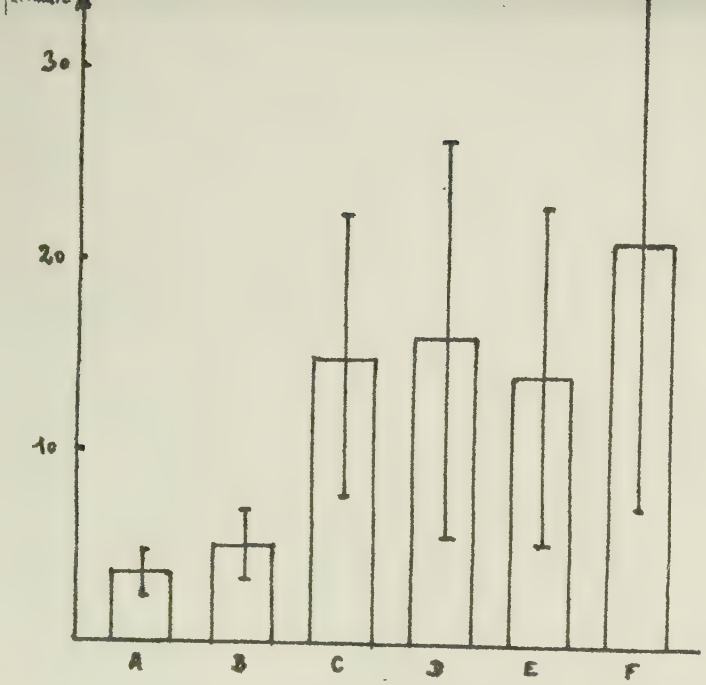
Les sujets non exposés ont subi les mêmes tests dans les 3 mois précédant et suivant une période de congés annuels.

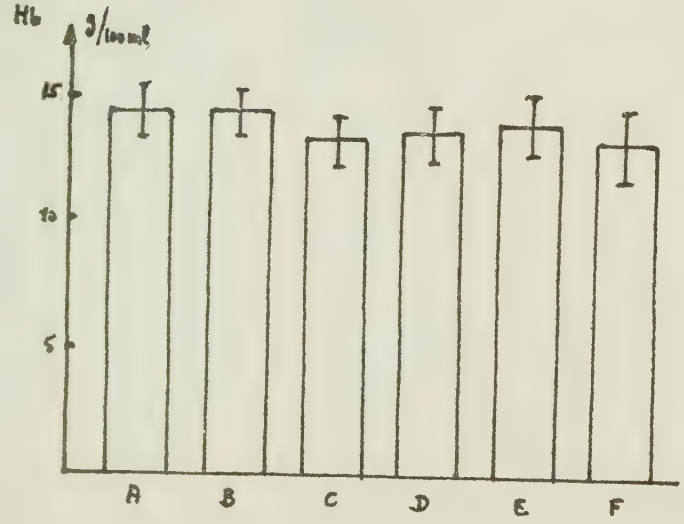
Les données biologiques de chaque groupe et sous-groupe sont réunies sous forme de moyennes (voir tableau 6 et figure 3). Nous avons comparé ces moyennes. Leurs différences sont appréciées comme significatives pour un risque d'erreur (p) inférieur à 5 %/

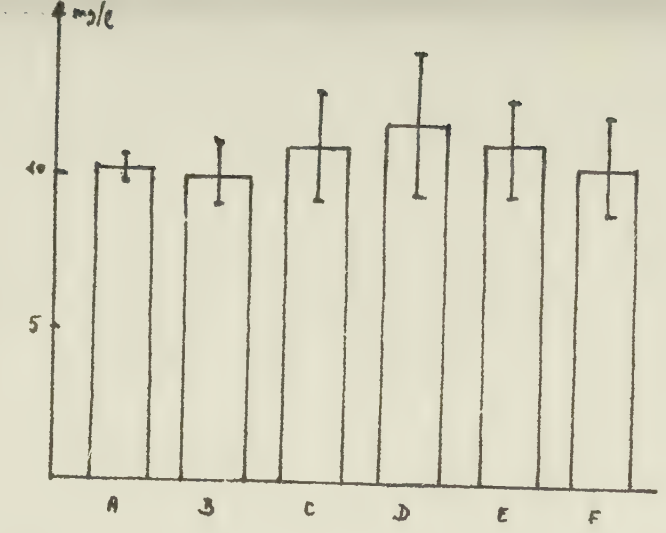
	Sujets témoins	Sujets étudiés après un arrêt de travail supérieur à 4 semaines	Sujets étudiés dans les 9 j suivant une période de congé	Sujets étudiés dans la 2e quinzaine suivant une période de congé	Sujets étudiés dans les 3 mois suivant une période de congé	Sujets étudiés dans les 3 mois précédant une période de congé
	A	B	C	D	E	F
$\bar{m}$	3,61	5,26	15,13	16,31	14,50	21,42
Sd	1,25	2,16	7,56	10,46	8,86	13,97
n	15	7	8	17	61	61
Signification des variations des moyennes par rapport aux moyennes :		A $2\% < p < 5\%$	A $p < 1‰$ B $1‰ < p < 1\%$	A $p < 1‰$ B $1\% < p < 2\%$	A $p < 1‰$ B $1‰ < p < 1\%$	A $p < 1‰$ B $1‰ < p < 1\%$ C Non significatif
$\bar{m}$	14,38	14,47	13,26	13,64	13,98	13,80
Sd	1,12	0,75	0,85	1,1	1,16	1,35
n	15	7	8	17	61	61
Signification des variations des moyennes par rapport aux moyennes :		A Non Significatif	A $2\% < p < 5\%$ B $1\% < p < 2\%$	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif C Non Significatif
$\bar{m}$	10,43	10,17	11,21	11,74	11,12	10,28
Sd	0,66	1,37	1,87	2,37	1,53	1,58
n	6	6	7	16	44	44
Signification des variations des moyennes par rapport aux moyennes		A Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif C Non Significatif
$\bar{m}$	0,29	0,35	0,34	0,41	0,38	0,38
Sd	0,05	0,12	0,09	0,10	0,09	0,11
n	15	7	8	17	59	59
Signification des variations des moyennes par rapport aux moyennes		A Non significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A $p < 1‰$ B Non Significatif	A $p < 1‰$ B Non Significatif	A $p < 1‰$ B Non Significatif C Non Significatif
$\bar{m}$	52,20	62,17	69,63	62,13	61,02	58,94
Sd	15,68	13,26	15,92	16,22	14,85	12,39
n	10	6	8	16	51	52
Signification des variations des moyennes par rapport aux moyennes		A Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif	A Non Significatif B Non Significatif C $2\% < p < 5\%$

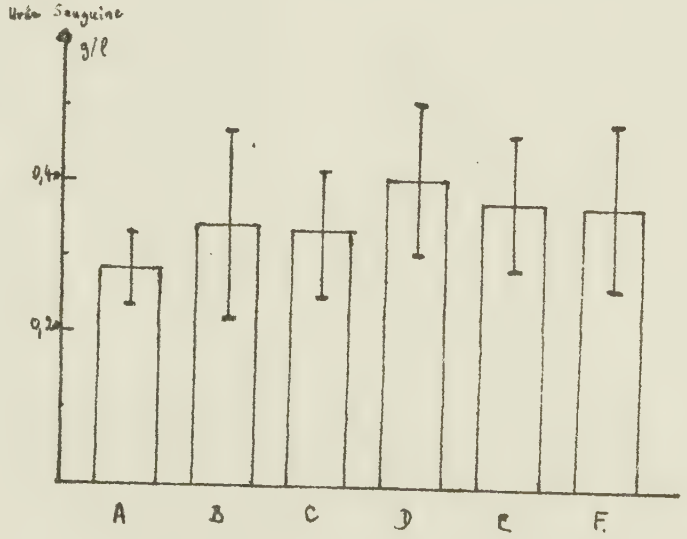
$\bar{m}$ moyenne observée Sd déviation Standard n taille de l'échantillon

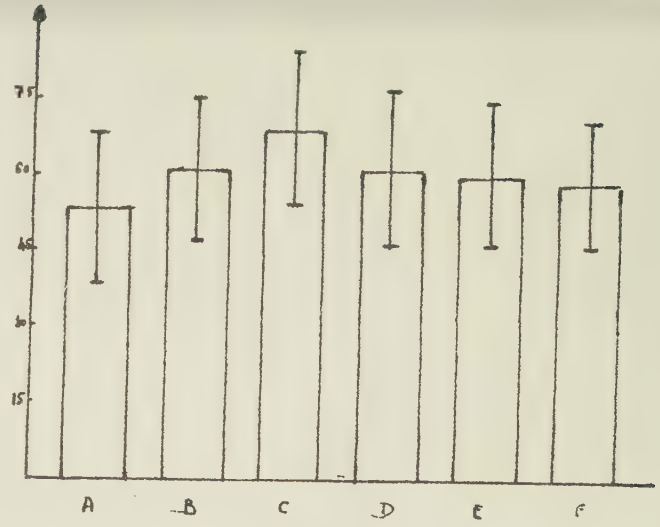
Tableau 6 — Etude des bilans de l'intoxication saturnine et de la fonction rénale, et de leurs variations par rapport à une population témoin, en fonction du temps d'exposition au risque après une période de congé.











A : moyenne de sujets non intoxiqués : Témoins.

B : moyenne de sujets contrôlés après un arrêt de travail de longue durée (supérieure à 4 semaines).

C : moyenne de sujets contrôlés dans les 9 jours suivant une période de congé annuel (4 semaines).

D : moyenne de sujets contrôlés entre les 15ème et 30e jours suivant une période de congé annuel.

E : moyenne de sujets contrôlés entre le 1er et le 90e j suivant une période de congé annuel.

F : moyenne de sujets contrôlés dans les 3 mois précédant une période de congé annuel.

Figure 3

Etude des variations des bilans d'intoxication saturnine et de la fonction rénale par rapport à une population témoin, et en fonction du temps d'exposition après une période de congé. (voir tableau 6)

LES TEMOINS

L'étude des variations des moyennes des données biologiques recueillies avant et après les congés annuels chez les sujets non exposés, ne montre pas de différence significative dans ces deux sous-groupes. Les valeurs observées avant et après les congés annuels chez chacun de ces employés, ont été réunies et utilisées pour établir de nouvelles moyennes portées dans le tableau 6 et la figure 3. Elles serviront de témoin pour les autres groupes.

Dans le groupe des travailleurs exposés au toxique et à la chaleur, les moyennes des bilans faits après un arrêt de travail supérieur à quatre semaines, sont comparées aux moyennes des bilans échelonnés dans le temps après une période de congé annuel.

Pour la même population, enfin, les moyennes observées au retour de congés annuels (avant le 9ème jour) ont été comparées aux moyennes relevées avant le départ en vacances (dernier trimestre).

RESULTATS :

A) Le bilan de l'intoxication saturnine :

- Etude du taux d'élimination urinaire de l'ALA :
  . les valeurs retrouvées chez l'ensemble des sujets exposés sont significativement différentes de celles observées dans la population non exposée, même pour les sujets arrêtés depuis plus de quatre semaines.

. le degré de l'intoxication est bien plus important pendant la période de travail (même au retour de congé annuel) qu'après. Il n'admet pas de variation significative pendant toute l'année de travail.

- Etude de l'hémoglobine :
  . la différence des résultats observés dans les populations exposées et non exposées ou exclu-ses depuis plus de 4 semaines, n'est significative que lors de la reprise du travail (9ème jour).

B) La fonction rénale :

- l'étude de la créatinémie dans nos différents échantillons ne met pas en évidence de variation significative de la fonction rénale globale.
- par contre, le taux de l'urée sanguine est significativement différent entre les populations exposées plus de 15 jours aux conditions de travail, et la population des employés de bureau.
  Il ne l'est pas entre les populations exposées qu'elles soient momentanément exclues ou non du risque.
  Il ne l'est pas non plus, pour la population exposée entre des dosages faits avant et après les congès annuels.
- les différents groupes étudiés n'admettent pas de variation significative pour les valeurs de leur taux d'uricémie sauf pour les dosages faits avant et après les congès annuels.

CONCLUSIONS :

Cette étude confirme que l'élimination de l'ALA urinaire est un meilleur test d'appréciation de l'intoxication saturnine que le taux de l'hémoglobine.

La dispersion des niveaux de l'intoxication saturnine chez les sujets exposés, appréciée sur les valeurs de l'ALA, évoque une réponse personnalisée de chaque organisme au toxique (le niveau de la pollution saturnine est comparable à l'intérieur de chaque groupe : exposé, exclu, non exposé).

La fonction rénale globale n'est pas affectée ni par les conditions de travail ni par l'intoxication saturnine.

L'élévation significative du taux de l'urée sanguine par rapport aux témoins non exposés, n'apparaît qu'au-delà du 9ème jour, après la reprise du travail. Cette modification tardive peut s'interprêter comme l'installation progressive d'un état hémodynamique de contraction volémique, lié à l'ambiance chaude de travail. Le rôle du plomb semble pouvoir être exclu, compte tenu du niveau constant de l'intoxication saturnine dans la population exposée.

Il faut probablement tenir compte aussi, des différences dans l'alimentation des populations non exposées (personnels de bureau) et des populations exposées (travailleurs de force) dont l'alimentation est plus riche en protéines. Ce fait peut rendre compte de l'absence de signification des différences entre :

- les taux d'urée de la population momentanément exclue du risque professionnel et la population exposée,

- les taux d'urée relevés avant et après congé dans la population exposée.

On note également l'importance de la dispersion des taux sanguins d'urée sauf pour les employées de bureau. Elle peut être le témoin :

- d'une réaction individuelle :
  - . aux conditions de travail,
  - . au toxique,
- d'une richesse plus ou moins grande de l'alimentation en protéides.

Les variations de l'uricémie ne sont pas significatives entre nos différentes populations, sauf pour les dosages faits chez les sujets exposés, avant et après les congés.

Là encore, la dispersion des résultats est importante.

Ces résultats montrent que l'intoxication saturnine persite après une période courte d'éviction du risque (telle les 4 semaines de congés payés).

Les conditions de travail des ouvriers de la métallurgie du plomb, représentent une agression supplémentaire pour leur organisme. L'ambiance est chaude et la sudation souvent maximale (1 l/h). La sueur est une liquide hypotonique ; sa teneur en sodium chez un sujet acclimaté est de 1 g/l, soit une perte de 8 g de sel pendant la période de travail.

Le travail à la chaleur engendre donc une perturbation hydroélectrolytique liée à : la déshydratation extra-cellulaire avec contraction volémique responsable :

- d'une diminution du flux sanguin rénal (10, 19, 31, 52, 66, 68, 79) avec augmentation de la réabsorption tubulaire proximale d'eau et de sodium, (51, 69), qui persiste au moins 24 heures après le fin de l'exposition au chaud (47).
- d'un hyperaldostéronisme secondaire (15, 16, 19, 43) avec augmentation de la réabsorption tubulaire distale du sodium.
- d'une libération de vasopressine avec rétention d'eau.

Il résulte :

- une baisse de la diurèse, avec urines concentrées pauvres en sodium,
- une baisse de la clearance de la créatinine avec augmentation de la créatinémie (52),
- une baisse de la cléarance de l'urée (48, 68) avec augmentation de l'azotémie (45),
- une baisse de la clearance de l'acide urique avec augmentation de l'uricémie (31, 45).

En effet, les pertes sudorales restent mal compensées par les boissons insuffisamment consommées pendant le travail, et par la diminution de la diurèse (19, 59). Selon Krafft (47). L'ingestion d'eau pendant le travail ne compense en moyenne que 70 % de la perte hydrique. Elle n'est que très partiellement corrigée 5 heures après la fin du travail.

Bass (10) en 1956 estimait que l'acclimatement correspondait à un état de normalisation du volume extra-cellulaire et du plasma.

Pour minimiser les effets de la chaleur sur l'organisme au travail, un apport hydrique est souhaitable pendant la période d'activité. (47). Thielen (85) montre l'amélioration de la condition physique des travailleurs par l'installation de distributeurs de boissons, dans une entreprise métallurgique. Ces boissons permettent d'éliminer ou de réduire la perte de poids en fin de journée et la fatigue précoce pendant le travail. La meilleure boisson semble être l'eau fraîche. Mitkova (60) et Parmeggian (66) y adjoignent des vitamines et du sucre. Quant au sodium, son apport est rarement nécessaire, compte tenu des habitudes alimentaires (66).

L'installation de distributeurs de boissons fraîches dans une usine de traitement du plomb, pose le problème du respect de l'hygiène imposée par le présence de toxique :

- la consommation des boissons doit se faire en dehors des lieux de travail,
- après une toilette minimum des mains et de la bouche, comme le prévoit la réglèmentation sur l'hygiène des zones de travail polluées par les poussières et les vapeurs de plomb (décret du 11 décembre 1948, article 7 et arrêté du 12 décembre 1948).

Elle rend nécessaire l'introduction de pauses dans le travail.

En dehors des perturbations hydroélectrolytiques en ambiance chaude ; Krafft (46) montre dans une étude portant sur 1150 sujets travaillant dans les mines domaniales de potasse d'Alsace (mines chaudes), que la chaleur majore le risque hypertensif.

L'INSUFFISANCE TUBULAIRE CHEZ LES SATURNINS

La fonction tubulaire n'a pas fait l'objet d'une recherche approfondie dans notre étude. Dans les limites des explorations effectuées les désordres tubulaires font défaut.

Dans la plupart des travaux (3, 5, 22, 27, 76, 77), elle est également absente.

Cependant l'uricémie est fréquemment trouvée élevée (8, 29, 74, 76) sans élimination accrue. L'hyperuricémie ne semble pas en rapport avec une augmentation de la production (8, 76) ; elle s'accompagne rarement de goutte ; elle semble plus certainement, comme nous l'avons vu, liée à la contraction volémique (30) qu'à une altération de la fonction tubulaire.

Dans notre étude nous notons trois cas d'hyperuricémie ; ces dosages élevés correspondent à des prélèvements faits au moment de l'arrivée du patient à l'hôpital. Nous avons relevé un seul cas de goutte avec une clearance de l'acide urique à la limite inférieure de la normale.

Pendant les épisodes aigus du saturnisme chronique, l'atteinte tubulaire est fréquente mais secondairement réversible (54, 71).

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Classiquement l'hypertension artérielle suit de quelques années l'altération des fonctions rénales (67, 90). On la retrouve fréquemment dans les suites des encéphalopathies saturnines de l'enfance (84 où est rapportée l'étude de NYE et HENDERSON).

Elle accompagne tous les épisodes aigus du saturnisme chronique, après lesquels elle régresse lentement. Il est donc normal de retrouver une plus grande fréquence des hypertensions dans les séries d'observations concernant les sujets hospitalisés pour accident aigu (53, 71). Son mécanisme n'est pas étudié, pendant ces paroxysmes. Une perturbation du système rénine-angiotensine-aldostérone est possible. Elle n'exclut pas une activité sympathique accrue d'origine paraganglionnaire ou nerveuse, déjà invoquée pour expliquer le mégacôlon fonctionnel de la colique de plomb.

Parmi nos observations, recueillies en dehors de tout épisode aigu de saturnisme chronique, nous avons observé 2 hypertensions constantes et 5 hypertensions occasionnelles, soit 7 cas sur les douze de notre échantillon. Cette proportion très importante n'est retrouvée que dans quelques travaux anciens (Oliver in "Lead poisoning" HK Lewis - London - 1914, et NYE rapporté par Tepper - 84 -), mais aussi dans des études plus récentes (53, 74, 76) et Henderson - rapporté par Richet : (75). Ailleurs, elle n'est pas retrouvée avec une fréquence supérieure à la normale (20, 50, 65, 71, 75). Cette faible fréquence est expliquée par l'amélioration des conditions de travail. Dans la population des travailleurs exposés au plomb, le risque hypertensif croit avec l'ancienneté de l'exposition, mais, en même temps donc, avec l'âge (20).

Si nous rapportons la pression sanguine de nos sujets aux pressions maxima rencontrées dans 75 % de la population générale d'âge comparable, les 7 cas décomptés selon les critères de l'OMS restent des hypertendus par rapport à leur tranche d'âge ; les sujets normo-tendus le restent.

Rapportée à la pression sanguine moyenne de la population générale du même âge, seule ta tension des sujets 4 et 8 reste élevée. Cette proportion de 2 cas sur 12 est alors normale ; les 5 autres sujets (1, 5, 7, 9, 12) ont néanmoins une tension limite élevée supérieure à celle de 75 % de la population générale (tableau 7).

Cette élévation tensionnelle ne peut pas être rattachée aux causes classiques de l'hypertension, ni rester idiopathique. D'ailleurs, les causes vasculaires ont été éliminées par la clinique et l'UIV, les causes rénales l'ont été par notre bilan, et chaque fois qu'une cause endocrinienne a été suspectée, l'exploration correspondante a été menée.

Elle peut être liée au toxique lui-même (76), l'exposition au plomb faisant apparaître un tonus vasoconstricteur (53, 54, 72, 74).

Mais elle peut également être en rapport avec l'exposition à la chaleur (46) :

- par processus réactionnel aux modifications de la distribution sanguine dû à l'astreinte cardiovasculaire de régulation responsable :
  - . d'une hypotension par vasodilatation cutanée,
  - . avec baisse du débit sanguin viscéral donc rénal,
- par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (16, 19, 31, 43, 46), secondaire :
  - . à la baisse de perfusion rénale accrue par la contraction volémique associée,
  - . à la perte sudorale de sodium.

TABLEAU 7

Age (ans)	Taille de l'échantillon	Pression Systolique mm Hg		Pression diastolique mm Hg	
		50 % (moyenne)	75 % (quartile supérieur)	50 % (moyenne)	75 % (Quartile supérieur)
20 - 24	1148	135	143	76	84
25 - 29	1746	135	144	78	85
30 - 34	1889	136	145	79	86
35 - 39	1911	136	146	80	88
40 - 44	1853	138	149	82	89
45 - 49	1713	140	152	84	91
50 - 54	1712	144	160	85	91
55 - 59	1444	149	165	85	94
60 - 64	1255	157	173	86	95

Répartition de la pression artérielle dans un groupe de population masculine en fonction de l'âge. D'après BOE. J. in. Acta Medica Scandinavica Supp. 321, 1957

Age (ans)	Pression Systolique (mm de Hg)		Pression diastolique (mm de Hg)	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
20 - 24	135	15	76	11
25 - 29	135	15	78	10
30 - 34	137	15	79	10
35 - 39	137	16	80	11
40 - 44	140	18	83	11
45 - 49	142	19	84	12
50 - 54	147	21	86	12
55 - 59	152	24	86	13
60 - 64	159	26	87	14

Répartition de la pression artérielle dans un groupe de travailleurs masculins en fonction de l'âge. D'après LELLOUCH. J. Presse Méd. 1971, 79, 49, p. 1743

Nos observations n'ont pas pu mettre en évidence de relation entre la présence de l'hypertension et les perturbations tant de la fonction que de l'histologie rénale. Certaines études (77, 90) l'ont déjà notée ; d'autres (53, 75) retrouvent avec une plus grande fréquence l'association altération de la fonction rénale et hypertension. Nye et Henderson rapportés par Tepper (84) font la même remarque sur une population de sujets intoxiqués pendant l'enfance.

LES DONNEES DE L'HISTOLOGIE

La description du "petit rein contracté" de Charcot et Gombault en 1881 n'est plus rencontrée actuellement, grâce au dépistage précoce de l'intoxication saturnine (9, 81), et aux mesures de protection industrielle (50).

L'étude histologique du rein saturnin fait un pas important en 1936, quand Blackman (13) étudiant les reins de 21 enfants morts au cours d'intoxication saturnine aiguë ou d'encéphalopathie saturnine, met en évidence des inclusions nucléaires dans les cellules des tubes contournés distaux et proximaux et des anses de Henlé.

Les autres modifications histologiques sont souvent discrètes (5, 70) :

- l'atteinte glomérulaire est rare (3, 27, 32, 70, 75) et se présente sous la forme de dépôts hyalins intercapillaires et de hyalinisation complète de glomérules, en nombre variable. On trouve aussi quelques glomérules fibreux, habituellement dans les zones de fibrose interstitielle.

- les lésions de l'interstitium sont à type de fibrose en travées, pauvre en cellules, d'intensité variable, Elles sont assez fréquemment retrouvées (27, 32, 70, 75). Cette fibrose n'a pas de spécificité.
- Les lésions tubulaires accompagnent en règle les travées de fibrose. Des inclusions nucléaires sont fréquemment retrouvées dans les cellules des tubes contournés proximaux. Nous en retrouvons également dans les tubes contournés distaux. Des inclusions cytoplasmiques (sidérosomes) sont plus rarement retrouvées dans notre étude que dans les études précédentes (27, 32, 75).
- L'atteinte vasculaire faite de dépôts hyalins sous endothéliaux est superposable dans sa fréquence et son intensité à celle retrouvée dans une population témoin (70).

L'emploi de la microscopie électronique a permis de préciser les altérations cellulaires. Les modifications les plus importantes de l'ultra-structure, sont retrouvées au niveau des tubes contournés proximaux (11, 18, 27, 32, 35, 75). Toutefois Angevine (5) ne s'exprime pas clairement à ce propos ; la localisation au niveau des tubes contournés proximaux n'est précisée que dans le commentaire des documents phtographiques. Ces modifications sont nucléaires et cytoplasmiques.

- Les lésions nucléaires ; ce sont :
  - . les inclusions nucléaires, spécifiques du saturnisme (11) d'apparition précoce (18, 22, 32, 35) mais ne persistant pas nécessairement pendant l'évolution du saturnisme (22, 38).
  - . des amas chromatiniens granuleux (13, 22, 32)

. des inclusions cytoplasmiques intranucléaires comportant des organelles dégénérées. Ces inclusions, que l'on peut rencontrer dans certaines cellules des tubes contournés distaux, ne sont pas discernables, en microscopie optique, des inclusions nucléaires des tubes contournés proximaux. Elles ne sont pas spécifiques et se rencontrent dans diverses conditions, peut être en relation avec les techniques de fixation. Elles sont entourées de la membrane nucléaire, car résultent d'1 invagination cytoplasmique dans les noyaux. Toutefois cette membrane n'est pas toujours visibles ; (78)

- Les lésions cytoplasmiques (5, 11, 22, 27, 32, 35)
  . les mitochondries, gonflées, plus ou moins sphériques
  . un réticulum endoplasmique abondant et gonflé
  . des lysosomes nombreux contenant parfois des inclusions denses.

Dans notre série, la microscopie optique montre des altérations cellulaires (clarification) retrouvées 3 fois sur 12, au niveau des tubes contournés proximaux et distaux. Des inclusions nucléaires sont observées 9 fois sur 12 ; dans 3 cas on les rencontre sulement dans les tubes proximaux ; dans les 6 autres cas elles siègent à la fois dans les tubes distaux et proximaux. Nous avons vu les réserves faites par Richter (78) sur la nature des inclusions des tubes contournés distaux, retrouvées en microscopie optique ; mais la microscopie électronique, nous montre d'authentiques inclusions nucléaires exclusivement localisées aux tubes contournés distaux,

dans 2 cas sur les 9 biopsies examinés en microscopie électronique. Les 7 autres biopsies ne contiennent pas d'inclusions. Nous n'observons aucune altération de l'ultrastructure cellulaire.

Par rapport à certains études cliniques (27, 63, 77) ou expérimentales (11, 18, 35) nous retrouvons peu d'inclusions nucléaires en microscopie électronique. En dehors du fait que les fragments observés sont de petite taille, les raisons doivent être recherchées dans l'évolution de l'histologie rénale du saturnisme chronique. Celle-ci évolue, nous l'avons vu, en 3 phases. (22, 38, 70).

- la première où les modifications ultrastructurales sont probablement réversibles ; les cellules tubulaires contiennent des inclusions nucléaires. La fonction rénale est normale.

- la seconde où existe un certain degré de fibrose interstitielle, dont on peut douter de la réversibilité complète. Les cellules tubulaires ne forment plus d'inclusion nucléaire. La fonction rénale est peu altérée.

- la troisième correspondrait à un stade évolué irréversible avec atteinte de la fonction rénale. Elle est rare actuellement grâce aux conditions techniques de prévention, et à la surveillance médicale (22). C'est pendant cette phase que des néoplasmes rénaux pourraient se développer (38) ; Lane (50) ne leur trouve pas de fréquence particulière dans une population d'ouvriers, exposés depuis l'amélioration des conditions de travail en milieu professionnel saturnin.

Les études faites dans la première phase permettent de découvrir un maximum d'inclusions nucléaires : c'est le cas du

travail de Blackman (13) qui porte sur des enfants morts après une imprégnation massive et brève, c'est également le cas pour les études expérimentales où l'intoxication est réalisée, de plus, sur un mode subaigu (11, 32, 35) ou aigu (18).

Dans les études menées sur une population adulte après une intoxication saturnine chronique, les inclusions nucléaires se retrouvent :

- chez les sujets ayant eu une exposition brève (moins d'un an) (22)
- chez les sujets ayant eu une intoxication légère mais plus prolongée comme un peintre, un chalumiste, un ouvrier bien protégé (5) un chauffeur, (76) c'est le cas de notre sujet 6.
- chez des saturnins anciens mis au repos pendant une période suffisamment longue (plusieurs mois) et à nouveau exposés au risque saturnin ; c'est le cas du sujet étudié par Devulder (27) et de cinq sujets dans l'étude de Richet (75, 76). Notre sujet n° 3 entre dans cette classe ; il a bénéficié de 4 mois d'arrêt de travail pendant les sept mois qui ont précédé son hospitalisation.

SIGNIFICATION DES INCLUSIONS INTRANUCLEAIRES

Nous avons vu que, lors d'une intoxication saturnine, le rein stocke une partie du plomb qu'il n'excrète pas, dans les inclusions nucléaires, (36). Leur formation, première manifestation cellulaire de l'intoxication saturnine est donc un moyen de détoxification du plomb (37).

La disparition des inclusions nucléaires chez les anciens intoxiqués peut correspondre à une baisse de l'excrétion du plomb, à une diminution de la durée de vie des cellules tubulaires qui meurent avant d'avoir pu former des inclusions nucléaires, ou à un accroissement des autres voies d'excrétion du plomb (augmentation de l'excrétion biliaire) (22). Il est possible que les reins d'un sujet écarté du risque saturnin pendant une durée suffisamment longue reprennent une activité importante, se comportent comme les reins d'un sujet "neuf" et ainsi diminuent l'imprégnation saturnine. Ce regain d'activité rénal est compatible avec la découverte des inclusions nucléaires chez des sujets explorés après une phase temporaire d'éloignement du risque saturnin (27, 76).

Le traitement par EDTA - Ca pourrait avoir le même rôle qu'une intoxication nouvelle (cas d'un plombier ayant exercé pendant 26 ans, non exposé depuis 7 ans et traité régulièrement par EDTA - Ca rapporté par Richet (75).

Compte tenu du fait qu'on ne retrouve pas d'inclusion nucléaire dans les intoxications professionnelles anciennes, elles n'y ont peut être pas une influence pronostique mauvaise. Néanmoins, une conséquence pratique doit être tirée de ces remarques. Il semble souhaitable d'éloigner les sujets exposés au plomb, du risque saturnin, régulièrement, pendant des périodes suffisamment longues, pour leur permettre :

- de conserver la fonction rénale à un niveau élevé pour l'élimination du toxique,
- de conserver la fonction de préservation de l'activité enzymatique cellulaire par la formation des inclusions nucléaires.

La durée de l'interruption de l'exposition doit être importante ; - Nous avons comparé la valeur du taux d'élimination de l'acide delta-amino lébulinique chez des ouvriers exposés au saturnisme dans une usine de seconde fusion du plomb (voir pp : 65 et suivantes)

- sept sujets sont testés en dehors de toute activité professionnelle après au moins quatre semaines de repos.
- huit autres le sont au retour des congés annuels dans les 9 jours suivant la reprise
- et 61 avant ces congés)

(voir figure 3)

Les travailleurs au retour de vacances conservent un degré d'intoxication supérieur à celui d'une population non exposée.

La durée des congés annuels (4 semaines) est insuffisante pour voir disparaître l'intoxication saturnine.

Cramér en 1969 (21) estimait déjà que tout ouvrier déclaré temporairement inapte au travail du plomb sur la valeur de son taux de l'élimination d'A L A dans la zone excessive (16 - 36 mg/l - tableau 1), ne doit pas être admis à son poste exposé, tant que la valeur de son taux d'élimination urinaire d'A L A n'est pas revenue dans les limites de la normale. Une reprise prématurée du travail serait responsable d'une altération très rapide du bilan d'intoxication rénale.

Cependant la mise en place de deux équipes travaillant simultanément l'une en zone polluée, l'autre en zone normale

est très difficile à réaliser dans une petite unité de traitement du plomb. Elle est beaucoup plus facile dans de grandes unités associant plusieurs activités dont seulement certaines exposent au risque saturnin.

C O N C L U S I O N S

Notre étude porte sur douze sujets tous intoxiqués par le plomb, du fait de leur exposition professionnelle. La durée de celle-ci s'étend de onze mois à vingt huit ans. L'âge des ouvriers varie entre trente et soixante et un ans. Dix d'entre eux ont fait l'objet d'investigations en raison d'un taux d'urée sanguine élevé ; ils travaillent en ambiance thermique chaude. Les deux derniers l'ont été l'un pour une hypertension artérielle, l'autre pour une hyperuricémie ; ils travaillent en ambiance tempérée.

L'élévation du taux de l'urée sanguine est traditionnellement utilisée comme méthode de dépistage d'une altération de la fonction rénale. Elle est effectivement élevée chez les malades qui ont fait l'objet de travaux anciens et récents sur la néphropathie saturnine, notamment de la part de Pasteur Valléry Radot et Coll. (67) et de Richet et coll. (74).

L'interprétation d'une élévation modérée du taux de l'urée sanguine, surtout pour les valeurs comprises entre 0,45 et 0,60 g/l est toujours difficile, compte tenu du volume de la diurèse et des conditions alimentaires. Ces réserves s'appliquent particulièrement aux ouvriers soumis au risque saturnin professionnel. Leur alimentation est habituellement riche en protéines, et les conditions thermiques du travail exposent à l'oligurie et à la contraction volémique.

Parmi les douze sujets qui sont soumis à une exposition prolongée au risque saturnin et qui ont fait l'objet de cette étude, six sujets ont une urée sanguine comprise entre 0,45 et 0,56 g/l :

- quatre d'entre eux ont une fonction rénale globale normale. Une altération histologique rénale spécifique est observée trois fois en microscopie optique, mais n'est confirmée aucune fois en microscopie électronique.

- Deux ont une atteinte modérée de la fonction rénale (créatinine plasmatique entre 14,3 et 15 mg/l) ; elle s'associe à la présence d'inclusions intranucléaires tant en microscopie optique qu'électronique. L'un d'eux présente en plus des lésions artériolaires étendues.

Six sujets ont une urée sanguine inférieure à 0,45 g/l. Aucun ne présente une atteinte de la fonction rénale. Parmi eux :

- quatre ont une altération histologique rénale spécifique en microscopie optique, non confirmée en microscopie électronique,
- qui s'associe une fois à des lésions artériolaires étendues.

La proportion anormale des hypertendus (2/12, par rapport à la population générale d'âge comparable, ne permet pas de rattacher avec certitude à l'intoxication saturnine, le déclenchement de l'hypertension. Celle-ci ne s'associe ni à une défaillance rénale, ni à des lésions vasculaires intrarénales. L'origine saturnine du trouble est néanmoins possible.

La toxicité du plomb pour les vaisseaux (nous retrouvons trois cas d'altération vasculaire importante sur douze biopsies rénales) rend nécessaire la surveillance tensionnelle de ces sujets. Toute hypertension doit être traitée rapidement pour qu'elle ne vienne pas ajouter ses effets à ceux du toxique.

Une hyperuricémie est notée chez six patients. Elle est associée deux fois à une altération de la fonction rénale. La contraction volémique et l'alimentation riche en protéines existant chez ces ouvriers, favorisent l'élévation du taux de l'acide urique sanguin.

Une biopsie rénale est effectuée sans incident par voie transcutanée, chez tous les patients. L'étude histologique en microscopie optique, en immunofluorescence et en microscopie électronique (pour neuf prélèvements seulement), n'a pas montré de lésions histologiques témoignant d'une néphropathie saturnine débutante.

Des inclusions intra-nucléaires dans les cellules tubulaires ont été retrouvées fréquemments en microscopie optique, et deux fois en microscopie électronique. Ces deux cas s'accompagnent d'une insuffisance rénale. La présence des inclusions nucléaires est très probablement en rapport avec l'activité de détoxification du rein vis-à-vis du plomb. Elles ne semblent présentes que chez les nouveaux intoxiqués, ou, chez les anciens, à nouveau exposés, après une longue période d'éviction du risque. Ailleurs elles sont absentes ;

- soit que le rein devienne peu actif pour cette détoxification,
- soit que l'organisme utilise d'autres voies (hépatiques notamment), pour éliminer le plomb,
- ces deux faits pouvant s'associer.

Des pigments ferriques cytoplasmiques leur sont presque constamment associés. La microscopie électronique n'a pas mis en évidence d'autres altérations au niveau des cellules tubulaires.

L'inaptitude temporaire à l'activité professionnelle, déclarée devant une urée sanguine à la limite supérieure de la normale (qui ne témoigne pas forcément d'une néphropathie saturnine) a l'immense avantage d'éloigner le sujet du risque saturnin, et d'éliminer plus facilement le toxique. Ce n'est pas le retour (rapide) à la normale du taux de l'urée sanguine, ni la numération des hématies à granulations basophiles (dont nous avons vu la valeur) et la numération globulaire, comme le demande la législation, mais la normalisation du taux de l'ALA urinaire qui devrait permettre la reprise du travail en milieu exposé pour les sujets temporairement inaptes. On objectera que le dosage de l'ALA urinaire est long ; si les méthodes développées par B. Heager-Aronsen (42) le sont, ce n'est pas le cas des méthodes utilisées par J. Mathot qui permettent de faire plus de cent dosages par jour si nécessaire (58).

Il est souhaitable pour la santé des travailleurs de conserver l'élévation du taux de l'urée sanguine dans le tableau 1 du Régime Général de réparation des maladies professionnelles. La création de plusieurs équipes dans une usine de traitement du plomb, chacune d'elle étant régulièrement déplacée d'une zone exposée à une zone non polluée et réciproquement, représente une mesure efficace de prévention.

L'introduction de nouvelles habitudes alimentaires et hygiéniques prévoyant des pauses régulières dans le travail, pendant lesquelles des boissons fraîches non alcoolisées seraient consommées, est d'emblée plus facilement réalisable. Elle ne résoudra que l'épiphénomène rénal (mais ce n'est pas négligeable), sans prévenir plus efficacement l'intoxication saturnine.

Trois remarques doivent, à nouveau, être soulignées :

- la nécessité de fournir aux ouvriers de la métallurgie du plomb des boissons fraîches non alcoolisées pendant leur travail ;
- le souhait que les ouvriers puissent, un jour, être incorporés dans des unités de production soumises seulement épisodiquement au risque saturnin ;
- l'obligation de surveiller la tension artérielle, l'urée sanguine et la créatinine plasmatique de ces sujets, compte tenu des altérations rénales inhérentes au toxique.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABED, D.
Encéphalopathie mortelle saturnine.
Arch. Mal. Prof., 1973, 34, 599

2 - ALBAHARY, C.
Dépistage du saturnisme par le test de la plomburie provoquée par le versénate de calcium disodique.
Arch. Mal. Prof., 1958, 19, 121

3 - ALBAHARY, C.
Le rein dans le saturnisme professionnel.
Arch. Mal. Prof., 1965, 26, 5

4 - AMERICAN ANTIQUITY, 1964, 30, 9496
Plomb dans les os des potiers préhistoriques.

5 - ANGEVINE, J.M.
Renal tubular nuclear inclusions of lead poisoning.
Arch. Pathol., USA, 1962, 73, 486

6 - BAETJER, A.
Effects of environmental temperature and humidity on lead poisoning in animals.
Arch. Environ. Health, 1960, 1, 463

7 - BALDI, G.
La azotemia des saturnini et degli operai, esposti ad assorbimento di piombo.
Med. del Lav., 1953, 10, 1

8 - BALL, G.V.
Pathogenesis of hyperuricemiae in saturnine gout.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 1199

9 - BASECQZ, J.M.
Etude comparative de divers tests biologiques d'exposition au plomb.
Arch. Mal. Prof., 1971, 32, 453

10 - BASS, D.E.
Responses of body fluid compartment to heat and cold.
Physiol. Rev., 1956, 36, 128

11 - BEAVER, L.D.
The ultrastructure of the kidney in lead intoxication with particular references to intra-nuclear inclusions.
Amer. J. Path., 1961, 39, 195

12 - BERTRAND, J.
Acquisitions récentes concernant la néphropathie saturnine.
Arch. Mal. Prof., 1966, 27, 619

13 - BLACKMAN, S.S.
Intranuclear inclusion bodies in the kidney and liver caused by lead intoxication.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1936, 56, 384

14 - BRACKEN , E.C.
Histochemical studies of viral and lead induced intranuclear bodies.
J. Path. Bact., 1958, 75, 253

15 - BUGARD, P.
Le rôle du cortex surrénal dans l'adaptation à la chaleur.
Presse med., 1959, 67, 32

16 - BUGARD, P.
L'aldostérone dans l'adaptation à la chaleur.
Journée de physiologie appliquée, 25 avril 1959
Paris, C.N.A.M., 1960

17 - CHARCOT et GOMBAULT
Note relative à l'étude anatomique de la néphrite saturnine expérimentale
Arch. Physiol., 1881, 13, 125

18 - CHOIE, D.D.
Lead poisoning rapid formation of intranuclear inclusions.
Science, New York, 1972, 177, 1194

19 - CRABE, J.
Conséquences de l'exercice physique en climat chaud pour le métabolisme hydroélectrique.
Rev. Inst. Hyg. Mines, 1966, 21, 86

20 - CRAMER, K.
Incidence of hypertonia among lead workers.
Brit. J. Industr. Med., 1966, 23, 101

21 - CRAMER, K.
Relationship between the concentration of lead in blood and ALA in urine during lead exposed work.
Arh. hig. rada Toksikol., 1969, 20, n° 4, 23

22 - CRAMER, K.
Renal ultrastructure, renal function and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure.
Brit. J. Industr. Med., 1974, 31, 113

23 - De BRUIN, A.
Early signs of lead exposure.
Brit. J. Industr. Med., 1967, 24, 203

24 - De BRUIN, A.
Effects of lead exposure on the level of ALA-dehydrase activity.
Arh. Hig. rada Toksikol., 1969, 20, n° 4, 35

25 - DESOILLE, H.
Recherche sur la valeur des signes biologiques précédant l'apparition du saturnisme clinique professionnel.
Arch. Mal. Prof., 1955, 16, 185

26 - DESOILLE, H.
Le test de la plomburie provoquée par l'EDTA
Congrès international de Medecine du travail, Helsinky, 1957, 8, 287

27 - DEVULDER, B.
Les manifestations rénales du saturnisme. Etude clinique, biologique et infrastructurale.
Lille med., 1974, 19, 651

28 - DINGWALL-FORDYCE, I.
A follow-up study of lead workers.
Brit. J. Industr. Med., 1963, 20, 313

29 - EMMERSON, B.T.
Renal disease.
Black ed., 1967, p. 561

30 - EMMERSON, B.T.
Chronic lead nephropathy.
Kidney Int. 1973, 4, 1

31 - FOVET, G.
Le travail à la chaleur
Thèse Méd. Lille, 1971

32 - GALLE, P.
Les lésions rénales du saturnisme humain et expérimental.
Nephron, 1965, 2, 273

33 - GAULTIER, M.
Pathologie du travail à la chaleur.
Journée de physiologie appliquée. 25 avril 1959
Paris, C.N.A.M., 1960

34 - GAULTIER, M.
Critères diagnostiques du saturnisme dans une consultation de maladies professionnelles.
Arch. Mal. Prof., 1973, 34, 613

35 - GOYER, R.A.
The renal tubule in lead poisoning.
Lab. Invest., 1968, 19, 71

36 - GOYER, R.A.
Dosage du plomb et rôle des inclusions intra-nucléaires.
Arch. Environ. Health, 1970, 20, 705

37 - GOYER, R.A.
Lead toxicity : a problem in environmental pathology.
Amer. J. Path., 1971, 64, 167

38 - GOYER, R.A.
Pathological effects of lead.
Int. Rev. Exp. Pathol., 1973, 12, 1

39 - HADENGUE, A.
Etude du taux de l'azotémie chez des ouvriers exposés au plomb.
Arch. Mal. Prof.,1951, 12, 561

40 - HADENGUE, A.
Saturnisme ou présaturnisme accidentels.
Arch. Mal. Prof., 1959, 20, 87

41 - HADENGUE, A.
Le plomb
Encyclopédie Méd.-Chir. Intoxications, 1972, 16 007 A 10

42 - HAEGER ARONSEN, B.
Studies on urinary excretion of ALA and other haem precursors in lead workers and lead intoxicated rabbits.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1960, 12, suppl. 47

43 - HELLMANN, K.
The excretion of urinary adrenocortical steroïde during heat stress.
J. Endocrinol., 1956, 14, 209

44 - KEW, M.C.
Chronic interstitial nephritis as a consequence of heat stroke.
Quart. J. Med., 1970, 39, 189

45 - KRAFFT, R.
Expérience faite sur des ouvriers travaillant à la chaleur.
Arch. Mal. Prof., 1957, 18, n° 6, 724-727

46 - KRAFFT, R.
Travail à la chaleur aux mines de potasse d'Alsace.
Journée de physiologie appliquée, 25 avril 1959
Paris, C.E.A.M., 1960

47 - KRAFFT, R.
Les crampes de chaleur aux mines souterraines de potasse d'Alsace.
Arch. Mal. Prof., 1973, 34, 205

48 - LAMBERT, G.
L'adaptation physiologique et psychologique de l'homme aux conditions de vie désertique.
Paris, Herman ed., 1968

49 - LANCEREAU, E.
Note relative à un cas de paralysie saturnine avec altération des cordons nerveux et des muscles paralysés.
Gaz. med. Paris, 15 novembre 1862, 709

50 - LANE, R.E.
The care of the lead workers.
Brit. J. Industr. Med., 1949, 6, 125

51 - LEHMAN, G.
De l'importance pour le productivité de l'absorption et de l'élimination de liquide et de sels lors des travaux effectués à la chaleur.
Journée de physiologie appliquée, 25 avril 1959
Paris, C.N.A.M., 1960

52 - LEHMAN, G.
Le travail à la chaleur et ses répercussions sur le travailleur.
Collection : Hygiene et médecine du travail, n° 1
Luxembourg; C.E.C.A., 1961, 423

53 - LILIS, R.
Nephropathy in chronic lead poisoning.
Brit. J. Industr. Med., 1968, 25, 196

54 - LINARI, F.
Renal functions in lead poisoning.
Med. del Lav., 1962, 53, 805

55 - MATHOT, J.
Surveillance rénale du personnel exposé au plomb.
Rein et travail. Groupe d'étude des nuisances professionnelles, Paris, 3 et 4 novembre 1972

56 - MATHOT, J.
Biologie appliquée à la médecine du travail. Estimation biologique du saturnisme.
Arch. Mal. Prof., 1973, 34, 538

57 - MEIKLEJOHN, A.
The successful prevention of lead poisoning in the glazing of earthenware in the north Straffordshire potteries.
Brit. J. Industr. Med., 1963, 20, 169

58 - MEININGER, J.
Surveillance biologique et examens médicaux dans les industries produisant ou utilisant le plomb. (non publié)
Service médical Usine de Pareparroya, 62950 - Noyelles-Godault

59 - METZ, B.
Variations nycthémérales des effets physiologiques du travail musculaire et de la chaleur ambiante.
Arch. Sci. Physiol., 1958, 12, 301

60 - MITKOVA, M.
Réactions d'adaptation de l'organisme aux températures élevées.
Arch. Mal. Prof., 1964, 25, 509

61 - MOORE, J.S.
Lead induced inclusion bodies solubility, aminoacids content and relation ship to residual acide nuclear proteins.
Lab. Invest., 1973, 29, 488

62 - MOREL-MAROGER, L.
Anatomie pathologique des néphrites interstitielles.
Rev. Prat., 1966, 16, 2143

63 - MOREL-MAROGER, L.
La saturnisme professionnel lèse-t-il le rein ?
Vie méd., 1966, 47, 255

64 - OLLIVIER, A.
De l'albuminurie saturnine.
Arch. Gén. Med., 1863, 530 et 709

65 - PADILLA, F.
Effects of chronic lead intoxication on blood pressure in the rat.
Amer. J. Med. Sc., 1969, 258, 359

66 - PARMEGGIANI, L.
- De l'action prophylactique des boissons salines ingérées pendant le travail aux hautes températures.
- Absorption alimentaire de Na^+, K^+, Cl^- et H_2O par les ouvriers italiens affectés aux chantiers chauds.
- Recherche sur les besoins en vitamine B_1 d'ouvriers travaillant aux hautes températures.
Med. del Lav., 1958, 49, 245

67 - PASTEUR VALLERY-RADOT
Les néphrites saturnines.
Paris Méd., 18 oct. 1930, 341

68 - PITTS, R.F.
Physiology of the kidney and body fluids.
Year Book of Medecine 1968, Medical Publ. Inc, Chicago (Ill.)

69 - POINTET, J.P.
Le climat désertique ; revue actuelle et générale.
Thèse méd. Strasbourg 1930, n° 24

70 - RADONIC, M.
Histological changes of kidneys in lead poisoning.
Arh. Hig. rada Toksikol., 1969, 20, 95

71 - RADOSEVIC, Z.
The kidneys and lead poisoning.
Brit. J. Industr. Med., 1961, 18, 222

72 - RADULESCU, J.C.
Recherche sur l'atteinte du rein dans le saturnisme industriel par étude des clearances de la créatine et de l'urée.
Arch. Mal. Prof., 1957, 18, 125

73 - RAPOPORT, M.
A clinical and experimental study of factors influencing seasonal incidence of lead intoxication in children.
Amer. J. Dis. Child., 1941, 61, 245

74 - RICHET, G.
Rein et saturnisme chronique.
Entretiens de Bichat, 1964. Medecine, 565

75 - RICHET, G.
Le rein dans le saturnisme professionnel.
Actualités Néphrol. Hôp. Necker, 1965

76 - RICHET, G.
Altérations rénales dans 23 cas de saturnisme professionnel.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117, 441

77 - RICHET, G.
Rein et saturnisme chronique.
Rev. Prat., 1966, 16, 4053

78 - RICHTER, G.W.
Another look at lead inclusion bodies.
Amer. J. Path., 1968, 53, 189

79 - SMITH, J.
Renal response to heat, exercise and dehydratation.
J. Appl. Physiol., 1952, 4, 659

80 - STANKOVIC, M.
Assessment of the value and interrelations of biological analyses of urine in workers with chronic lead exposure.
Arh. Hig. rada Toksikol., 1969, 20, n° 4, 59

81 - STOPPS, G.J.
ALA in the evolution of lead exposure.
Arh. Hig. rada Toksikol., 1969, 20, n° 4, 31

82 - STRAUSS, M.B.
Disease of the kidney.
Boston, Little-Brown and Cie, 1971, 679

83 - TANQUEREL DES PLANCHES.
Traité des maladies de plomb ou saturnines.
Paris, Ferra Ed., 1839

84 - TEPPER, L.B.
Renal functions subsequent to childhood plumbism.
Arch. Environ. Health, 1963, 7, 76

85 - THIELEN, R.G.
Trinkgewohnheiten inder Schwer Industrie.
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene, nov. 1972, 11, 317

86 - TOLOT, F.
Azotémie des saturnins. (A propos de 20 observations)
Arch. Mal. Prof., 1965, 26, 333

87 - TOLOT, F.
Diagnostic et traitements actuels du saturnisme.
Arch. Mal. Prof., 1970, 31, 585

88 - VAN HOUTE
Proposition d'un nouveau test simple, plus fidèle de dépistage du saturnisme.
Arch. Mal. Prof., 1969, 30, 12

89 - VAN PETEGEN, T.
Value of biological tests for the detection of increased lead uptake in man.
Arch. Belg. Med. Soc., 1974, 32, 136

90 - VIGDORTCHIK, N.D.
Lead intoxication in the aetiology of hypertonia.
J. Industr. Hyg., 1935, 17, 1

91 - WALDRON, H.A.
An assessment of the value of laboratory investigation in the detection and control of lead poisoning.
Arh. Hig. rada Toksikol., 1969, 20, n° 4, 19

92 - WALTON, J.R.
Granules containing lead in isolated mitochondria.
Nature, 1973, 243, 100

93 - WALTON, J.R.
Intranuclear inclusions in the lead poisoned cultured kidney cells.
J. Pathol., 1974, 112, 213

- - - - - - - - - - -

VU,
Le Président de Thèse :
Professeur LEGRAIN.

VU,
Le Doyen :
Professeur CASTAIGNE.

VU et PERMIS D'IMPRIMER,
Pour le Président
de l'Université Paris VI,
et par dérogation :
Professeur BERTHAUX.